فصل اول
دنیای میکروب ها،رده بندی باکتری ها،مورفولوژی باکتری ها

اهداف فصل

دانشجویان با مطالعه این فصل قادر خواهند بود:

- تاریخچه علم میکروب شناسی را ذکر نمایند.
- روشهای رده بندی میکروب ها را شرح دهند.
- ساختار اجزاء مختلف سلول باکتر و مسیرهای سنتز آنها را بطور کامل توضیح دهند.

مقدمه

از زمان آخرین چاپ این کتاب به نکات و مسائل تازه‌ای دست پیدا کرده‌ایم، از جمله: پاتوژن‌های جدیدتر و همچنین بیماری‌های مربوط به آنها (به طور مثال: سندروم حاد تنفسی کوروناویروس *[SARS-CoV]* و ویروس آنفلوانزا *A* پرندگان *(H_5N_1)*، پاتوژن‌های قدیمی که عامل بیماری‌های قدیمی هستند (مثل: *Vaccinia-associated vaccine complications*) پاتوژن‌های قدیمی که عامل بیماری‌های جدید هستند (مثل ویروس آبله میمونی) و بیوتروریسم (مثل: آنتراکس). از آنجایی که طبقه‌بندی باکتریایی بسیار متنوع است، باید اسامی جدید زیادی را برای ارگانیسم‌های قدیمی یاد بگیریم. نهایتاً آنتی‌بیوتیک‌هایی که در گذشته بسیار مؤثر بوده‌اند، هم‌اکنون علیه بعضی از پاتوژن‌های شایع و مهم ناتوان و ناکارآمد شده‌اند، چرا که این داروها نادرست مورد استفاده قرار گرفته اند.

بنابراین درمی‌یابیم که علم میکروب‌شناسی دستخوش تغییرات پی‌درپی است ـ یک رضایتمندی عقلانی و هوشمندانه، ولی برای دانشجویان پیشرفتی خسته‌کننده است.

دنیای میکروب‌ها

آنتوان لیون هوک، بیولوژیست آلمانی در سال ۱۶۷۴ طی بررسی‌های دقیق میکروسکوپی روی یک قطره آب، دنیایی از میلیون‌ها ذره کوچک به نام *animalcules* را کشف کرد. همچنین ۱۰۰ سال بعد یک دانشمند دانمارکی به نام اتومولر مطالعات وان لیون هوک را گسترش داد و باکتری‌ها را براساس طبقه‌بندی به روش کارلوس لینوس به رده‌ها و گونه‌هایشان دسته‌بندی کرد. این سرآغاز طبقه‌بندی میکروب‌ها بود. در سال ۱۸۴۰ یک پاتولوژیست آلمانی به نام فردریک هنله، یک سری خصوصیاتی را جهت اثبات این مطلب که میکروارگانیسم ها مسئول بیماری‌های انسانی هستند (تئوری جرم در مورد بیماری‌ها) ارائه نمود. رابرت کخ و لوئیس پاستور این تئوری را طی سال‌های ۱۸۷۰ تا ۱۸۸۰ تأیید کرده و با یک سری آزمون‌های ویژه و خاص ثابت کردند که میکروارگانیسم‌ها عامل بیماری‌هایی چون سیاه‌زخم، هاری، طاعون، وبا و سل هستند. دیگر دانشمندان ثابت نمودند که مجموعه‌ای از میکروب‌های مختلف مسئول بیماری‌زایی انسان هستند.

تاریخچه آغاز شیمی درمانی به سال ۱۹۱۰ برمی‌گردد، زمانی که یک شیمیدان آلمانی به نام پل ارلیش اولین ماده ضدباکتری را کشف کرد، ماده مذکور علیه اسپیروکت‌های عامل سیفلیس مؤثر بود. در سال ۱۹۲۸ الکساندر فلمینگ پنی‌سیلین را کشف کرد. جرالد دوماگ در سال ۱۹۳۵ سولفانامیدها را کشف کرد و سلمن واکسمن در سال ۱۹۴۳

استرپتومایسین را کشف کرد. در سال ۱۹۴۶، یک میکروب‌شناس آمریکایی به نام جان اندرز، اولین کسی بود که ویروس‌ها را در کشت‌های سلولی پرورش داد و راهی به سوی تولید انبوه کشت‌های سلولی پرورش داد و راهی به سوی تولید انبوه کشت‌های ویروسی برای گسترش واکسیناسیون گشود. هزاران دانشمند این مسیر را دنبال کردند، هر کدام یافته‌ها و روش‌های خاص خود را داشتند و هر کدام روش‌هایی را برای شناخت میکروب‌ها و راه‌های بیماری‌زایی آنها ارائه و گسترش دادند.

دنیایی که وان لیون هوک کشف کرد، بسیار پیچیده و شامل تک یاخته‌ها و باکتری‌هایی از هر شکل و اندازه بود. هر چند پیچیدگی‌های میکروب‌شناسی پزشکی که ما امروزه می‌دانیم با تصورات محدود ما رقابت می‌کند. امروزه ما می‌دانیم که هزاران نوع مختلف از میکروب‌ها درون، بیرون و اطراف ما زندگی می‌کنند و صدها نوع آنها مسبب بیماری‌های جدی در انسان هستند. برای دریافتن این اطلاعات و طبقه‌بندی آنها به صورت کارآمد، مهم است که یک سری مسائل ابتدایی و اصلی میکروب‌شناسی پزشکی را بدانیم. برای شروع باید بدانیم که میکروب‌ها می‌توانند به ۴ گروه تقسیم‌بندی شوند: ویروس‌ها، باکتری‌ها، قارچ‌ها و انگل‌ها که هر کدام از این‌ها دسته‌بندی‌های خاص خود را دارند.

ویروس‌ها

ویروس‌ها کوچک‌ترین ذرات عفونی به قطر ۱۸ تا حدوداً ۳۰۰ نانومتر می‌باشند(اکثر ویروس‌ها کمتر از ۲۰۰ نانومتر هستند و با میکروسکوپ نوری قابل رؤیت نیستند). بیست و پنج خانواده با بیش از ۱۵۵۰ گونه از ویروس‌ها تعریف شده‌اند و اکثر آنها در رابطه با بیماری‌های انسانی هستند. ویروس‌ها حاوی دزوکسی ریبونوکلیک اسید (DNA) یا ریبونوکلئیک اسید (RNA) هستند و همچنین ممکن است حاوی پروتئین‌های لازم جهت همانندسازی و بیماری‌زایی باشند. این اجزاء در یک پوشش پروتئینی با غشاء لیپیدی یا بدون آن بسته‌بندی شده‌اند. ویروس‌ها، انگل‌های واقعی هستند و برای همانندسازی نیاز به سلول‌های میزبان دارند. سلول‌هایی که آنها آلوده می‌کنند و پاسخ میزبان به آن عفونت ممکن است سبب همانندسازی سریع و تخریب سلول شود و یا سبب یک رابطه مزمن به صورت انتگره شدن ژنوم ویروس در ژنوم میزبان شود.

فاکتورهایی که مشخص می‌کند کدام یک از این مکانیزم‌ها رخ می‌دهد، تقریباً شناسایی شده‌اند. به عنوان مثال آلودگی با ویروس نقص ایمنی انسانی، عامل سندروم نقص ایمنی اکتسابی ($AIDS$)، می‌تواند به دلیل آلودگی نهفته لنفوسیت‌های CD_4 یا به دلیل همانندسازی فعال و تخریب این سلول‌های ایمونولوژیکی مهم باشد. آلودگی می‌تواند به سایر سلول‌های حساس مثل سلول‌های میکروگلیال مغز منتشر شود و منجر به تظاهرات عصبی بیماری ایدز شود. بنابراین بیماری‌های ایجاد شده توسط ویروس می‌تواند از یک سرماخوردگی شایع تا یک عفونت معدی ـ روده‌ای تا بیماری‌های نوزادی مثل هاری، ابولا، آبله یا ایدز باشد.

باکتری‌ها

باکتری‌ها از نظر ساختمانی تقریباً ساده هستند. آنها ارگانیسم‌های پروکاریوت ـ ارگانیسم‌های تک سلولی ساده فاقد غشاء هسته‌ای، میتوکندری، دستگاه گلژی یا رتیکولواندوتلیال ـ هستند که با تقسیم غیرجنسی تکثیر می‌یابند. دیواره سلولی باکتری‌ها پیچیده و شامل یکی از دو شکل اصلی می‌باشد: دیواره سلولی گرم مثبت با یک پپتیدوگلیکان ضخیم و دیواره سلولی گرم منفی با یک لایه پپتیدوگلیکان نازک و یک غشاء خارجی. بعضی از باکتری‌ها فاقد ساختار دیواره سلولی هستند و فقط در سلول‌های میزبانی یا در یک محیط هایپرتونیک زنده می‌مانند. اندازه (۲۰-۱ میکرومتر یا بیشتر)، شکل (کروی، میله‌ای، فنری) و آرایش فضایی (سلول‌های تک، زنجیره‌ای، خوشه‌ای) سلول‌ها برای طبقه‌بندی اولیه باکتری‌ها به کار می‌رود و جنبه‌های فنوتیپیک و ژنوتیپیک باکتری‌ها اساس طبقه‌بندی قطعی آنها را تشکیل می‌دهد. بدن انسان به عنوان محیط زیست هزاران گونه مختلف باکتریایی است ـ بعضی از آنها به صورت گذرا (زودگذر) زندگی می‌کنند و بعضی دیگر به صورت دائمی یک رابطه انگلی با میزبان خود دارند. به همین صورت محیطی که اطراف ما را احاطه کرده شامل هوایی که تنفس می‌کنیم، آبی که می‌نوشیم و غذایی که می‌خوریم، برای باکتری‌ها نیز

محیط زیست می‌باشد، بسیاری از آنها غیربیماری‌زا هستند و بعضی از آنها قادر به ایجاد بیماری‌های مرگ‌آور هستند. بیماری می‌تواند به توسط اثرات سمی مواد مترشحه از باکتری‌ها (توکسین‌ها) یا در نتیجه ساکن شدن باکتری‌ها در نقاط استریل بدن روی دهد.

قارچ‌ها

در مقابل باکتری‌ها، ساختار سلولی قارچی بسیار پیچیده است. قارچها ارگانیسم‌های *یوکاریوت* هستند که دارای هسته مشخص، میتوکندری، دستگاه گلژی و رتیکولوم اندوپلاسمیک هستند. قارچها هم می‌توانند به صورت تک سلولی (مخمر) که دارای تکثیر غیرجنسی هستند و هم به صورت رشته‌ای (کپک) که دارای تکثیر جنسی و غیرجنسی هستند، موجود باشند. اکثر قارچها به صورت مخمرها یا کپک‌ها می باشند، هرچند بعضی از قارچها به هر دو صورت وجود دارند. این‌ها به عنوان قارچهای *دو شکلی* محسوب شده و شامل *هیستوپلاسما*، *بلاستومایسس* و *کوکسیدیوئیدس* هستند.

انگل‌ها

انگل‌ها پیچیده‌ترین میکروب‌ها هستند. هرچند تمام انگل‌ها به عنوان یوکاریوت طبقه‌بندی شده‌اند، بعضی از آنها تک سلولی‌اند و بعضی دیگر پر سلولی هستند. از نظر اندازه، انگل‌ها از ریزترین پروتوزوآ به قطر ۲-۱ میکرومتر (اندازه اکثر باکتری‌ها در این محدوده است) تا آرتروپودها و کرم‌های نواری که می‌توانند بیش از ۱۰ متر طول داشته باشند متغیر هستند.

در حقیقت تصور اندازه بعضی از انگل‌ها و طبقه‌بندی آنها جزو میکروب‌ها باعث تعجب است. چرخه زندگی آنها هم کاملاً پیچیده است، بعضی از انگل‌ها به طور دائمی در رابطه با انسان‌ها هستند و بعضی از آنها طی مراحل پیشرفت در رابطه با میزبان‌های حیوانی هستند.

یکی از مشکلاتی که دانشجویان با آن روبه‌رو هستند این است که تنها درک طیف بیماری‌های ناشی از انگل کافی نیست بلکه اپیدمیولوژی این عفونت‌ها، تشخیص، کنترل و پیشگیری آنها بسیار مهم و حیاتی است.

بیماری‌های میکروبی

یکی از دلایل مهم در بررسی و مطالعه میکروب‌ها درک بیماری ایجاد شده و راه‌های کنترل آنها است. متأسفانه، رابطه بین بسیاری از ارگانیسم‌ها و بیماری‌های آنها ساده نیست. به خصوص اینکه اکثر ارگانیسم‌ها یک بیماری مشخص ایجاد نمی‌کنند هر چند بعضی‌ها هستند که بیماری مشخص می‌دهند (مثل ترپونماپالیدوم، عامل سیفلیس؛ پولیوویروس، عامل فلج؛ گونه‌های پلاسمودیوم، عامل مالاریا). در عوض در مورد یک ارگانیسم خاص احتمال این که بیماری‌های متعدد ایجاد کند زیاد است (مثل استافیلوکوک اورئوس که سبب اندوکاردیت، پنومونی، عفونت‌های زخمی و مسمومیت غذایی می‌شود) یا بسیاری از ارگانیسم‌ها هستند که بیماری مشابه ایجاد می‌کنند (مثل مننژیت که توسط ویروس‌ها، باکتری‌ها، قارچها و انگل‌ها ایجاد می‌شود). به علاوه تقریباً ارگانیسم‌های معدودی وجود دارند که همیشه بیماری‌زا باشند، هر چند گروهی هستند که همیشه بیماری‌زا می‌باشند (مثل ویروس هاری، باسیلوس آنتراسیس، اسپوروتریکس شنکی‌ئی و گونه‌های پلاسمودیوم). در عوض اکثر ارگانیسم‌ها تحت شرایط مناسب قادر به بیماری‌زایی هستند (مثل ارگانیسم‌های دارای پتانسیل بیماری‌زایی در نقاط استریل بدن مثل مغز، ریه‌ها و حفره پریتونئال). بعضی از بیماری‌ها زمانی رخ می‌دهند که فرد در معرض تماس خارجی با ارگانیسم‌ها قرار گیرد که به عنوان *عفونت‌های خارجی* مطرح هستند به طور مثال بیماری ناشی از ویروس آنفلوانزا، *کلستریدیوم تتانی*، *نیسریا گونوره‌آ*،

کوکسیدیوئیدس ایمیتیس و *آنتامبا هیستولیتیکا*. هر چند اکثر بیماری‌های انسانی به واسطه انتشار فلور میکروبی ساکن در بدن خود شخص به نقاط نامناسب رخ می‌دهد (عفونت‌های درونی).

تأثیر متقابل بین ارگانیسم و بدن میزبان یک رابطه پیچیده است. این اثر متقابل می‌تواند سبب یک کلونیزاسیون زودگذر، یک رابطه هم‌زیستی طولانی یا بیماری شود. بیماری‌زایی ارگانیسم، محل ارگانیسم و توانایی میزبانی در پاسخ‌دهی به ارگانیسم می‌تواند این اثر متقابل را تشریح کند. بنابراین ظهور بیماری از یک سری علائم ملایم تا نقص یک عضو و مرگ می‌تواند متغیر باشد. نقش بیماری‌زایی میکروبی و پاسخ ایمنی میزبانی به طور کامل در بخش‌های بعدی ذکر شده است.

بدن انسان به طور خارق‌العاده‌ای جهت کنترل میکروب‌های بیماری‌زایی که در معرض آنها قرار می‌گیرد، وفق داده شده است. موانع فیزیکی از تهاجم میکروب‌ها ممانعت می‌کند؛ پاسخ‌های ایمنی اختصاصی علیه میکروب هدف که باید حذف شود را فعال می‌کند. متأسفانه پاسخ ایمنی اغلب خیلی دیر و خیلی کند است. برای افزایش توانایی بدن جهت ممانعت از عفونت، پاسخ سیستم ایمنی می‌تواند به دو صورت افزایش یابد: هم از طریق انتقال غیرفعال آنتی‌بادی‌های موجود در ایمیون گلوبولین‌ها و هم از طریق ایمن‌سازی فعال به واسطه اجزای میکروب‌ها (آنتی‌ژن‌ها). عفونت‌ها همچنین می‌توانند به وسیله عوامل دارو درمانی متعدد کنترل شوند. متأسفانه بسیاری از میکروب‌ها قادرند کمپلکس آنتی‌ژنی خود را تغییر دهند (تغییرات آنتی‌ژنیک) یا قادرند علیه آنتی‌بادی‌های بسیار مؤثر مقاومت بروز دهند. بنابراین مبارزه جهت کنترل بین میکروب و میزبان بدون این که هیچکدام بتواند به طور مطلق پیروز باشد، ادامه دارد (هر چند میکروب‌ها توانایی خارق‌العاده ثابت شده‌ای دارند).

میکروب‌شناسی تشخیصی

میکروب‌شناسی آزمایشگاهی نقش مهمی در تشخیص و کنترل بیماری‌های عفونی دارد. اگرچه توانایی یک آزمایشگاه با یک سری موارد مثل کیفیت نمونه جمع‌آوری شده از بیمار، وسایل مورد استفاده جهت انتقال نمونه بیمار به آزمایشگاه و روش‌های ثبوت میکروب در نمونه محدود می‌شود. به دلیل این که اکثر تست‌های تشخیصی براساس توانایی رشد ارگانیسم است، شرایط انتقال نمونه باید طوری باشد که از زنده بودن باکتری پاتوژن مطمئن باشیم. به علاوه، اگر نمونه گرفته شده به طور دقیق از مکان عفونت نباشد، از ارزش اکثر پروتکل‌های تست‌های مورد استفاده کاسته می‌شود. این مسئله به نظر واضح می‌رسد ولی بسیاری از نمونه‌های ارسال شده به آزمایشگاه‌ها جهت بررسی، طی برداشت نمونه توسط ارگانیسم‌هایی که در سطوح موکوسی کلونیزه می‌باشند، آلوده می‌گردند. واقعاً تفسیر نتایج تست نمونه‌هایی که آلوده شده‌اند غیرممکن است چرا که اکثر عفونت‌ها به واسطه ارگانیسم‌های درون‌زاد ایجاد می‌شوند.

همچنین آزمایشگاه می‌تواند فعالیت ضدمیکروبی عوامل شیمی‌درمانی انتخابی را (هر چند که ارزش این تست محدود است) تعیین کند. آزمایشگاه تنها باید ارگانیسم‌هایی را که قادر به بیماری‌زایی هستند را بررسی کرده و مواد ضدمیکروبی مناسب علیه آنها را مشخص نماید. انجام آزمایش روی تمام ارگانیسم‌های جدا شده یا انتخاب داروی مناسب می‌توانند نتایج نه چندان مطلوب و حتی خطرناکی دربرداشته باشد. وقتی تمام ارگانیسم‌های جدا شده مورد بررسی قرار می‌گیرند نه تنها بیمار به طور مناسب درمان نمی‌شود بلکه ارگانیسم پاتوژن حقیقی هم از میان این ارگانیسم‌های گسترده شناسایی نمی‌شود. نهایتاً تعیین آزمایشگاهی ارگانیسم‌های حساس به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف تنها یکی از جنبه‌های پیچیده کار است. بیماری‌زایی ارگانیسم، مکان عفونت و توانایی پاسخ بیمار به عفونت، واکنش متقابل انگل ـ میزبان را تحت تأثیر قرار می‌دهد و باید این موارد در برنامه‌ریزی جهت درمان مورد توجه قرار گیرد.

طبقه بندی باکتری‌ها

نام‌گذاری و درک ارتباط پیچیده بین صدها میکروارگانیسم بسیار دشوار و بحث‌انگیز است. به خاطر سپردن اسامی در صورتی که در طبقه‌بندی سیستماتیک ارتباط کاملاً منطقی بین اعضاء موجود باشد، امکان‌پذیر است (نظیر رده‌بندی تاکسونومی ارگانیسم‌ها).

رده‌بندی فنوتیپی

خصوصیات میکروسکوپی و ماکروسکوپی باکتری‌ها جزء اولین خصوصیاتی هستند که برای دسته‌بندی مورد استفاده قرار می‌گیرند. امروزه برای تشخیص باکتری‌ها نیز از این روش‌ها استفاده می‌شود (جدول ۱-۱). بعنوان مثال باکتری‌ها را از روی رنگ‌آمیزی گرم و توانایی دیواره سلولی باکتری در کسب رنگ (گرم مثبت یا منفی) و نیز براساس شکل میکروسکوپی منحصر به فرد ارگانیسم‌ها (به صورت کوکسی، باسیل، خمیده یا مارپیچ) تقسیم‌بندی می‌کنند. ازخصوصیات ماکروسکوپی کلنی باکتری‌ها(مانند خصوصیات همولیتیک بر روی آگار خوندار، تولید رنگدانه در کلنی‌ها و نیز اندازه و شکل کلنی‌ها) نیز جهت تقسیم بندی می توان استفاده نمود. به عنوان مثال *استرپتوکوکوس پایوژنز* یک باکتری گرم مثبت با کلنی کوچک، سفید و بتا همولیتیک بوده که در زیرمیکروسکوپ با آرایش زنجیره ای بلند متشکل از کوکسی‌های کوچک قابل مشاهده است.

جدول ۱-۱رده‌بندی فنوتیپی باکتری‌ها	
مورفولوژی میکروسکوپی	سروتایپینگ
مورفولوژی ماکروسکوپی	الگوهای آنتی بیوگرام
بیوتایپینگ	فاژ تایپینگ

از آن جایی که ارگانیسم‌های زیادی از نظر خصوصیات میکروسکوپی و ماکروسکوپی به هم شباهت دارند، از این رو در کنار روش‌های تشخیصی گوناگون، از خصوصیات مورفولوژیک به عنوان یک آزمایش ابتدایی استفاده می‌شود. متداول‌ترین روشی که هنوز برای شناسایی باکتری‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد، بررسی فعالیت بیوشیمیایی (مانند توانایی تخمیر کربوهیدرات‌ها یا استفاده از ترکیبات مختلف به عنوان منبع کربن جهت رشد، وجود پروتئازها، لیپاز و یا نوکلئاز اختصاصی) است. به هر حال با استفاده از تست‌های بیوشیمیایی انتخابی، می‌توان ارگانیسم‌ها را با دقت بالایی تشخیص داد. از این روش‌ها جهت تقسیم ارگانیسم‌ها به گونه‌های مختلف و نیز برای مطالعات اپیدمیولوژی استفاده می‌شود (برای مثال آیا یک ارگانیسم خاص جزء جنس و گونه شایع یک منطقه می باشد یا از مکان و یا منشأ دیگری وارد این منطقه شده است؟). این روش اپیدمیولوژی *بیوتایپینگ* نام دارد.
تعدادی از باکتری‌ها دارای آنتی‌ژن‌های منحصر به فردی هستند که آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای شناسایی آنها وجود دارد و از این روش نیز می توان برای تشخیص باکتری‌ها استفاده کرد (نام این روش *سروتایپینگ* است).

سروتایپینگ برای شناسایی ارگانیسم‌هایی که با تست‌های بیوشیمیایی قابل تشخیص نیستند (مثل باکتری *فرانسیسلا* عامل تولارمی) کاربرد دارد ، همچنین برای ارگانیسم‌هایی که رشد و تکثیر آنها مشکل است (*نریونماپالیدوم* عامل سیفیلیس) و یا شناسایی بیماری‌های خاص (مانند *اشرشیاکلی* $O_{157}:H_7$ عامل کولیت هموراژیک) و یا در مواردی که به تشخیص سریع نیاز است (مانند *استرپتوکوکوس پایوژنز* عامل فارنژیت استرپتوکوکی) از این روش استفاده می‌شود. سروتایپینگ برای طبقه‌بندی باکتری در یک زیرگونه خاص جهت اهداف اپیدمیولوژی نیز استفاده می‌شود.

خصوصیت فنوتیپی دیگری که در رده‌بندی باکتری‌ها به کار می‌روند عبارت است از: الگوی آنتی‌بیوگرام (بررسی الگوی حساسیت به آنتی‌بیوتیک‌های متفاوت) و *فاژ تایپینگ* (حساسیت نسبت به ویروسی که باکتری را آلوده می‌کند ـ باکتریوفاژ). ولی در این روشها محدودیت تشخیصی وجود دارد. روش فاژ تایپینگ بسیار پرزحمت است و در حال حاضر به جای آن از روش‌های حساس‌تر ژنتیکی استفاده می‌شود.

رده‌بندی آنالیتیک

تجزیه و تحلیل خصوصیات اجزای باکتری‌ها جهت طبقه‌بندی جنس، گونه و زیرگونه کاربرد دارد (جدول۲-۱).

جدول۲-۱ رده‌بندی آنالیتیک باکتری‌ها
آنالیز اسیدهای چرب دیواره سلولی
آنالیز لیپید سلول کامل
آنالیز پروتئین سلول کامل
الکتروفورز آنزیم‌های چندگانه

الگوی کروماتوگرافی اسیدهای مایکولیک دیواره سلولی برای بسیاری از گونه‌های مایکوباکتریوم‌ها یک مشخصه مهم و اساسی است و سال‌های زیادی است که برای تعیین گونه‌های آن به عنوان متداول‌ترین روش مورد استفاده قرار می‌گیرد. تجزیه و تحلیل لیپیدها در سلول، روش مفیدی برای تعیین گونه باکتری‌ها و حتی مخمرهاست. آنالیز پروتئین‌های سلول (*mass spectroscopy*) و آنزیم‌های سلولی (الکتروفورز آنزیم‌های چندگانه) تکنیک‌هایی هستند که درمطالعات اپیدمیولوژیک برای تشخیص باکتری‌ها و یا تعیین زیرگونه ی آنها به کار می‌روند. با وجود این که این روش‌های آنالیتیک بسیار دقیق بوده و از صحت بالایی برخوردار هستند، اما بسیار گران‌قیمت بوده و تنها در آزمایشگاه‌های تحقیقاتی و مرکزی قابل انجام هستند.

رده‌بندی ژنوتیپی

دقیق‌ترین روش برای طبقه‌بندی باکتری‌ها تجزیه مادهٔ ژنتیکی آنهاست (جدول۳-۱).

جدول۳-۱ رده‌بندی ژنوتیپی باکتری‌ها
درصد گوانین + سیتوزین
آنالیز پلاسمید
هیبریداسیون *DNA*
آنالیز توالی اسید نوکلئیک
ریبوتایپینگ
قطعه *DNA* کروموزومی

در گذشته ارگانیسم‌ها را براساس درصد گوانین + سیتوزین تقسیم‌بندی می‌کردند. اما در حال حاضر این روش تشخیصی کنار گذاشته شده است. از *هیبریداسیون DNA* برای تعیین ارتباط بین باکتری‌ها استفاده می‌شود(مثلاً برای تعیین این که آیا دو باکتری جدا شده در یک جنس یا در یک گونه قرار دارند یا خیر).

اخیراً از این تکنیک برای تشخیص سریع ارگانیسم‌ها با استفاده از پروب‌های مولکولی استفاده می‌شود؛ به این ترتیب که *DNA* ی یک ارگانیسم مشخص، استخراج شده و در معرض پروب‌های مولکولی اختصاصی قرار می‌گیرد. در صورتی که الگو به *DNA* متصل شود، ارگانیسم شناسایی می‌گردد. هیبریداسیون *DNA* روش با ارزشی جهت تشخیص سریع ارگانیسم‌های کند رشد مانند مایکوباکتریوم و قارچ‌ها است.

امکان آنالیز توالی‌های اسیدنوکلئیک به کمک توسعه و پیشرفت روش‌های هیبریداسیون حاصل شده است. با استفاده از پروب‌های خاصی که برای نقطه مشخصی از توالی اسیدنوکلئیک یک جنس یا گونه یا زیرگونه اختصاصی هستند، می‌توان ارگانیسم را شناسایی کرد. این توالی‌ها به تعداد میلیون‌ها کپی تکثیر شده و ماده ژنتیکی تکثیر یافته جهت تشخیص دقیق به کار می‌رود. این روش ابتدا جهت آنالیز توالی *DNA* ریبوزومی به کار گرفته شد (به علت وجود توالی‌های کاملاً ثابت و دست نخورده اختصاصی برای خانواده و جنس و وجود تغییرات زیاد توالی‌های اختصاصی برای گونه و زیرگونه). از این روش همچنین برای تعیین روابط تکاملی بین ارگانیسم‌ها و تشخیص ارگانیسم‌های دیررشد و یا ارگانیسم‌هایی که رشد آنها غیرممکن است استفاده می‌شود. به همین دلیل بیشترین تغییراتی که اخیراً در فهرست طبقه‌بندی تاکسونومی ارگانیسم‌ها صورت گرفته ناشی از آنالیز توالی اسیدهای نوکلئیک است.

در مطالعات اپیدمیولوژی روش‌های متعدد دیگری برای طبقه‌بندی ارگانیسم‌ها به زیرگونه بکار گرفته می‌شود. از جمله این روش‌ها می‌توان به *آنالیز پلاسمید، ریبوتایپینگ و آنالیز قطعات کروموزومی DNA* اشاره نمود. در سال‌های اخیر، با ساده شدن تکنیک ها، انجام این روش‌ها در آزمایشگاه‌های تشخیص طبی امکان‌پذیر شده است.

جداول ۴-۱ تا ۸-۱ شمایی از رده‌بندی باکتری‌هایی را نشان می دهند که در بخش‌های مختلف کتاب مورد بحث قرار می‌گیرند. ضمناً باید به این نکته توجه داشت که لیست کامل ارگانیسم‌ها در اینجا آورده نشده است. برخی از گونه‌هایی که در نمونه‌های کلینیکی به دست می‌آیند، برای سادگی کار در اینجا ذکر نشده است. ترتیب دقیق و درست ارگانیسم‌ها در این چاپ به صورت خانواده، جنس و گونه آورده شده است.

جدول ۴-۱ کوکسی‌های هوازی گرم مثبت

کوکسی‌های کاتالاز مثبت	کوکسی‌های کاتالاز منفی
میکروکوکوس	*آئروکوکوس*
استافیلوکوکوس	*لاکتوکوکوس*
	آلوئیوکوکوس
	لوکونوستوک
	انتروکوکوس
	پدیوکوکوس
	استرپتوکوکوس

جدول ۵-۱ باسیل‌های هوازی گرم مثبت

اکتینومیست‌های دارای اسید مایکولیک در دیواره سلول
کورینه باکتریوم
نوکاردیا
گوردونیا
رودوکوکوس
تسوکامورلا
مایکوباکتریوم

اکتینومیست‌های بدون اسید مایکولیک در دیواره سلولی
اکتینومادورا
درماتوفیلوس
نوکاردیوپسیس
اوسکوویا
روتیا
استرپتومایسس
تروفریما
اکتینومیست‌های ترموفیل
ساکارومونوسپورا
ساکاروپلی‌سپورا
ترمواکتینومایسس
باسیل‌های گرم مثبت ناهمگون
آرکانوباکتریوم
باسیلوس
بروی باکتریوم
اریزیپلوتریکس
گاردنرلا
لیستریا
توریسلا

جدول ۶-۱ کوکسی‌ها، کوکوباسیل‌ها و باسیل‌های گرم منفی، هوازی

کوکسی‌ها و کوکوباسیل‌ها	**هلیکوباکتریاسه**
برانهاملا	*هلیکوباکتر*
موراکسلا	**پسودوموناداسه**
نیسریا	*پسودوموناس*
باسیل‌ها	**پاستورلاسه**
انتروباکتریاسیه	*اکتینوباسیلوس*
سیتروباکتر	*هموفیلوس*
انتروباکتر	*پاستورلا*
اشریشیا	**جنس‌های ناهمگون**
کلبسیلا	*اسیننتوباکتر*
مورگانلا	*بارتونلا*
پلزیوموناس	*بوردتلا*
پروتئوس	*بروسلا*
سالمونلا	*بورخولدریا*
سراشیا	*کاپنوسایتوفاگا*
شیگلا	*کاردیوباکتریوم*
یرسینیا	*ایکنلا*

ویبریوناسه	*فرانسیسلا*
ویبریو	*کینگلا*
آئروموناداسه	*لژیونلا*
آئروموناس	*استنوتروفوموناس*
کمپیلوباکتریاسه	*استرپتوباسیلوس*
آرکوباکتر	
کامپیلوباکتر	

جدول ۷-۱ باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی بیهوازی	
کوکسی‌های گرم مثبت	کلستریدیوم
پپتواسترپتوکوکوس	یوباکتریوم
فاینگولدیا	لاکتوباسیلوس
آنائروکوکوس	موبیلونکوس
میکروموناس	پروپیونی باکتریوم
شلی‌فرلا	**باسیل‌های گرم منفی**
کوکسی‌های گرم منفی	باکتروئیدس
ویونلا	فوزوباکتریوم
باسیل‌های گرم مثبت	پورفیروموناس
اکتینومایسس	پروتلا
بیفیدوباکتریوم	

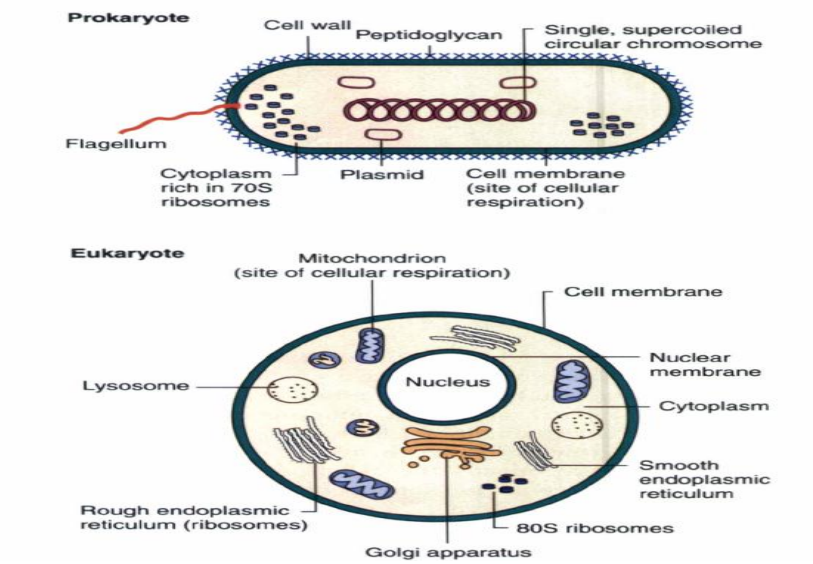
جدول ۸-۱ باکتری‌های ناهمگون مهم از نظر پزشکی	
مایکوپلاسماتاسیه	کلامیدیاسیه
مایکوپلاسما	*کلامیدیا*
اورآپلاسما	*کلامیدوفیلا*
اسپیروکتاسیه	سایر باکتری‌ها
بورلیا	*کوکسیلا*
ترپونما	*ارلیشیا*
لپتوسپیراسیه	*اورینتیا*
لپتوسپیرا	*ریکتزیا*

مورفولوژی باکتری‌ها، ساختمان دیواره سلولی و سنتز آن

سلول واحد اصلی موجودات زنده، از کوچکترین باکتری تا بزرگ‌ترین گیاهان و حیوانات می‌باشد. باکتری به عنوان کوچک‌ترین سلول فقط به کمک میکروسکوپ قابل مشاهده است. کوچک‌ترین باکتری‌ها (کلامیدیا و ریکتزیا) فقط ۰/۱ تا ۰/۲ میکرومتر قطر دارند، اما قطر اکثر گونه‌ها تقریباً ۱ میکرومتر است؛ بنابراین توسط میکروسکوپ نوری که قدرت تفکیک آن برابر ۰/۲ میکرومتر است، قابل مشاهده هستند. در مقایسه، سلول‌های گیاهی و حیوانی بسیار بزرگ‌تر هستند [از ۷ میکرومتر (قطر گلبول قرمز) تا چندین فوت (طول برخی از سلول‌های عصبی) می‌باشند]. هر سلول جهت تکثیر و همانندسازی دارای ماده ژنتیکی از جنس *DNA* می‌باشد، همچنین دارای *RNA* پیامبر (*mRNA*)، سیستم ترجمه *mRNA* به پروتئین و نیز دستگاه بیوسنتزی و تولید انرژی است که همه این‌ها به وسیله غشایی احاطه شده‌اند. اساس مکانیسم و ابزار انجام اعمال فوق‌الذکر در اکثر موجودات مشابه است ولی ممکن است برخی خصوصیات بین باکتریها و ارگانیسم‌های عالی با یکدیگر تفاوت داشته باشند. این اختلاف مربوط به ساختمان سلولی، محیطی که سلول در آن زندگی می‌کند، منبع و وسیله تولید انرژی سلولی و ماهیت سلول (یا فقدان آن) می‌باشد.

اختلاف بین یوکاریوت‌ها و پروکاریوت‌ها

سلول‌های حیوانی، گیاهی و قارچی جزء یوکاریوت‌ها هستند (در زبان یونانی به معنای هسته حقیقی). در حالی که باکتری‌ها و جلبک‌های سبز ــ آبی جزء پروکاریوت‌ها طبقه بندی می‌شوند (در زبان یونانی به معنی هسته بدوی یا اولیه). علاوه بر فقدان هسته و دیگر اندامکها در پروکاریوت‌ها، ریبوزوم باکتریها از نوع ۷۰S است و در اکثر باکتری‌ها نوعی دیواره سلولی (پپتیدوگلیکان) غشاء را احاطه می‌کند که این دیواره باکتری را در برابر شرایط محیطی محافظت می‌کند. باکتری می‌تواند در محیط‌های نامناسب تحت شرایط غیرفیزیولوژیک و در محلول‌های فقیر از نظر منابع انرژی زندگی کند. به همین دلیل باکتری‌ها در شرایط سخت و نامناسب هم به رشد خود ادامه می‌دهند و بقای خود را حفظ می‌کنند. در شرایطی که یوکاریوت‌ها به علت کمتر بودن فشار اسمزی بیرون نسبت به داخل سلول دچار لیز و انهدام می‌شوند، باکتری‌ها به زندگی خود ادامه می‌دهند. باکتریها در دماهای مختلف (چه گرم و چه سرد)، خشکی، در منابع گوناگون انرژی و بسیاری از محلول‌ها به رشد خود ادامه می‌دهند، ضمناً باکتری‌ها می‌توانند خود را از لحاظ ساختمانی و عملکردی چنان تغییر دهند که با شرایط ذکر شده کاملاً سازگاری داشته باشند. خواص قابل تمایز در شکل ۱-۱و جدول ۱-۱ نشان داده شده است.



شکل ۱-۱ صفات اصلی یوکاریوت‌ها و پروکاریوت‌ها

جدول ۹-۱ صفات اصلی یوکاریوت‌ها و پروکاریوت‌ها		
ویژگی	**یوکاریوت**	**پروکاریوت**
گروه‌های اصلی	جلبک، قارچ، پروتوزئر، گیاهان، حیوانات	باکتری
اندازه تقریبی	>۵ μ m	۰/۵ -۳ μ m
ساختار هسته		
هسته	غشای کلاسیک	بدون غشای هسته
کروموزوم	ژنوم: رشته‌های *DNA* دیپلوئید	ژنوم: *DNA* حلقوی هاپلوئید
ساختارهای سیتوپلاسمی		
میتوکندری	+	–
دستگاه گلژی	+	–
شبکه اندوپلاسمی	+	–
ریبوزوم	۸۰S (۶۰S +۴۰S)	۷۰ S (۵۰S + ۳۰S)
دیواره سلولی	در قارچها وجود دارد	ساختار پیچیده‌ای حاوی پروتئین، لیپید و پپتیدوگلیکان
تولیدمثل	جنسی و غیرجنسی	غیرجنسی (تقسیم دوتایی)
حرکت	در صورت وجود فلاژل با آن حرکت می‌کند	در صورت وجود فلاژل ساده با آن حرکت می‌کند.
تنفس	از طریق میتوکندری	از طریق غشای سیتوپلاسمی
غشای سلولی	حاوی استرول	فاقد استرول

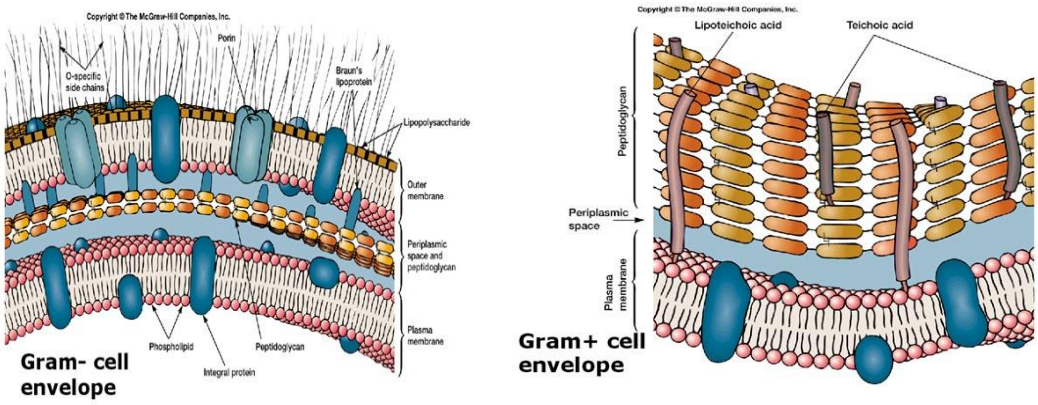
اختلاف بین پروکاریوت‌ها

باکتری ها بر اساس صفات مورفولوژی (اندازه، شکل و مشخصات رنگ‌آمیزی) و نیز خصوصیات متابولیکی، آنتی‌ژنی و شاخص‌های ژنتیکی از یکدیگر قابل افتراق هستند. اگرچه تمایز باکتری‌ها از روی اندازه مشکل است، اما بر اساس شکل تفاوت دارند. باکتری کروی مثل استافیلوکوکوس یک کوکسی است، باکتری میله‌ای یا باسیل مانند اشرشیاکلی، و ترپونم مارپیچی یک اسپیریلیوم می‌باشد. به علاوه گونه‌های نوکاردیا و اکتینومایسس ظاهر *رشته‌ای شاخه شاخه* مشابه قارچها دارند. در گونه‌های استرپتوکوکوس یا نیسریاها اشکال دیپلوکوکی و در استافیلوکوکوس اورئوس اشکال خوشه انگوری دیده می‌شود.

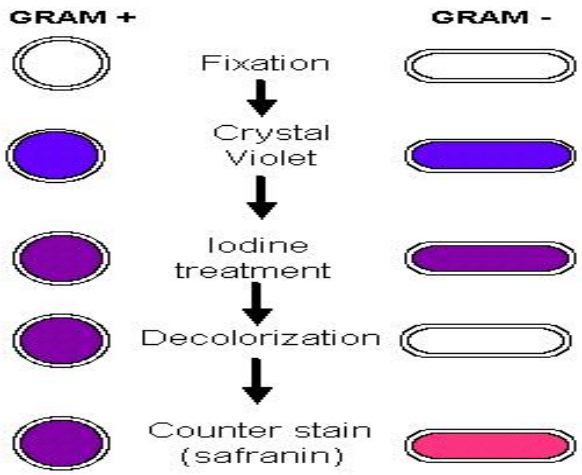
رنگ‌آمیزی گرم روشی آسان و مهم در افتراق دو گروه بزرگ از باکتری‌ها است (شکل ۲-۱). باکتری‌هایی که با حرارت تثبیت شده‌اند و یا به صورت دیگری بر روی اسلاید خشک شده‌اند با کریستال *ویوله* رنگ می‌شوند (شکل ۳-۱). این رنگ با یُد رسوب می‌کند و سپس رنگ اضافی با شستشو توسط *محلول رنگ بر* برداشته می‌شود. در انتها رنگ مخالفی نظیر *سافرانین* افزوده می‌شود که هر سلول بیرنگ را قرمز می‌کند. این رنگ‌آمیزی کمتر از ۱۰ دقیقه زمان می‌برد.

در مورد *باکتری‌های گرم مثبت* (*بنفش* رنگ)، رنگ در شبکه ای ضخیم با اتصالات عرضی به نام پپتیدوگلیکان که اطراف سلول را احاطه کرده است، به دام می‌افتد. *باکتری‌های گرم منفی* لایه نازکی از پپتیدوگلیکان دارند که نمی‌توانند رنگ کریستال ویوله را در خود نگه دارند، بنابراین سلول‌های باکتری با رنگ مخالف (سافرانین) رنگ می‌گیرند که در این صورت قرمز دیده می شوند (شکل ۴-۱). رنگ‌آمیزی گرم برای باکتری‌هایی که از بی‌غذایی مرده‌اند (کشت‌های فاز ثابت یا کهنه) یا در اثر مصرف آنتی‌بیوتیک پپتیدوگلیکان آنها تجزیه شده است، قابل اعتماد نیست.

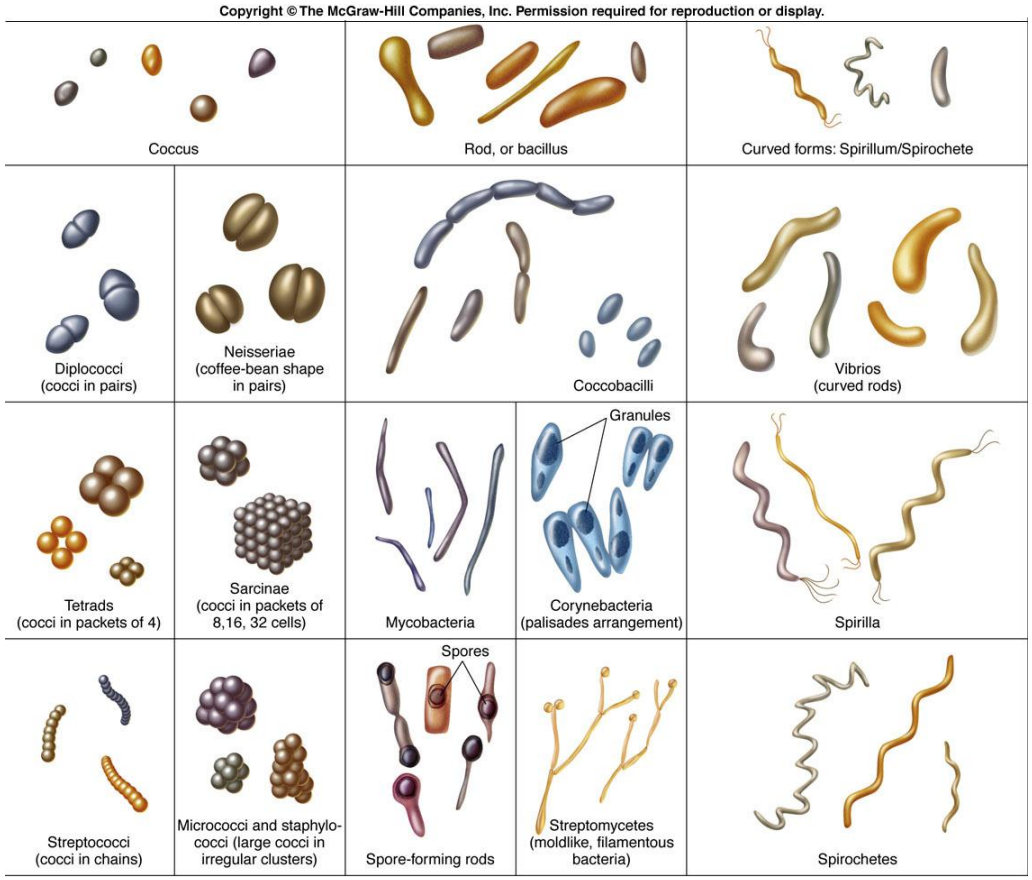
از باکتری‌هایی که با رنگ‌آمیزی گرم قابل رده‌بندی نیستند، مایکوباکتریوم و مایکوپلاسما را می‌توان نام برد. مایکوباکتریوم‌ها پوسته خارجی مومی(نوعی چربی) دارند که با رنگ‌آمیزی اسید فست تشخیص داده می‌شوند. مایکوپلاسماها فاقد پپتیدوگلیکان هستند.



شکل ۲-۱ اختلاف ساختمان دیواره سلولی در باکتری های گرم مثبت و گرم منفی

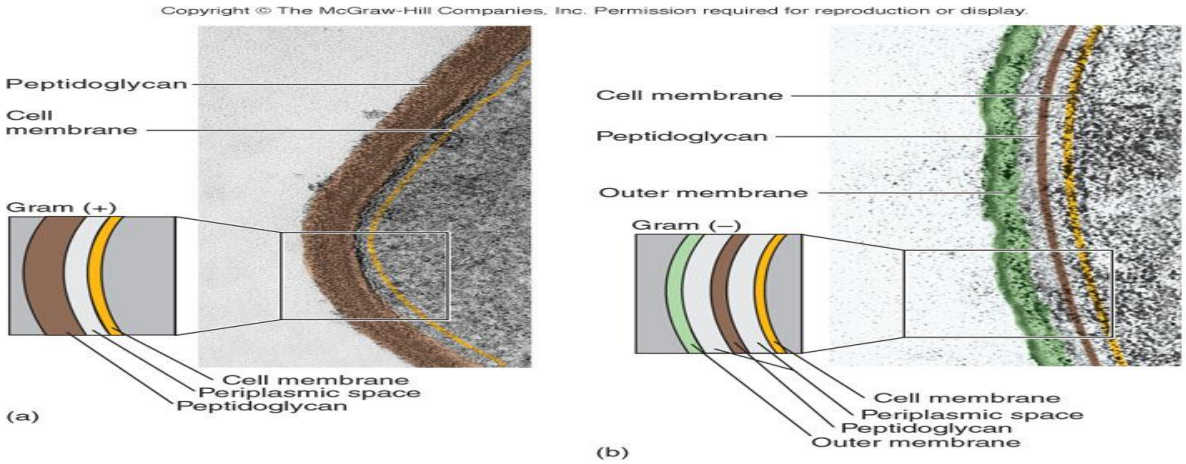


A:staining



شکل ۳-۱ مورفولوژی رنگ‌آمیزی گرم باکتری‌ها

A: کریستال ویوله در رنگ گرم از طریق یُد رسوب می‌کند و درلایه ضخیم پپتیدوگلیکان در باکتری‌های گرم مثبت به دام می‌افتد. رنگ‌زدایی موجب زدودن رنگ از غشای خارجی و شستشوی رنگ کریستال ویوله از لایه نازک پپتیدوگلیکان می‌شود. باکتری‌های گرم منفی با رنگ زمینه یا مخالف قابل رؤیت هستند.*B*: موفولوژی باکتری‌ها



شکل ۴-۱ باکتری گرم مثبت(a) و باکتری گرم منفی(b) از نظر ضخامت لایه پپتیدوگلیکان و وجود غشای خارجی

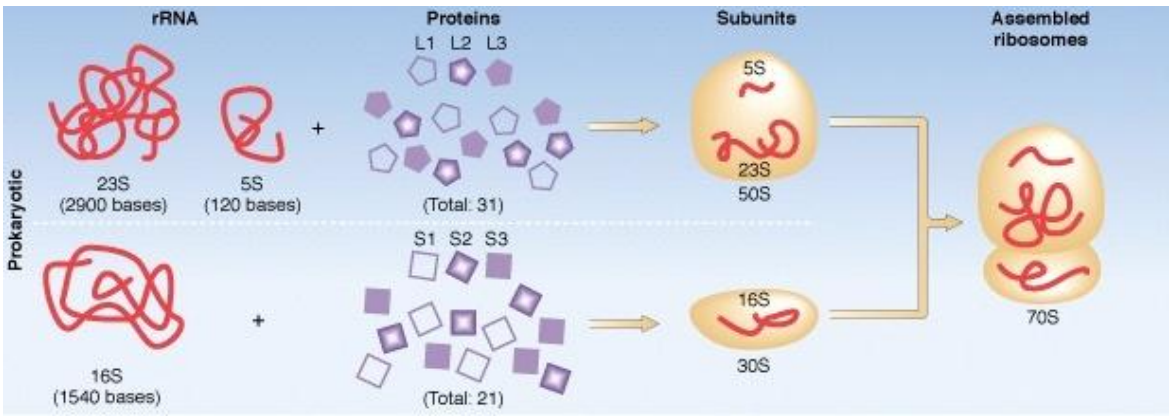
فراساختمان باکتری

ساختارهای سیتوپلاسمی

باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی ساختمان‌های داخلی مشابه، ولی ساختمان‌های خارجی بسیار متفاوتی دارند(شکل ۴-۱). سیتوپلاسم باکتری حاوی *DNA* ی کروموزومی، *mRNA* ، ریبوزوم‌ها، پروتئین‌ها و متابولیت‌ها است. برخلاف یوکاریوت‌ها، *کروموزوم باکتری* صورت حلقوی دو رشته‌ای، منفرد و فاقد ساختمان هسته‌ای می‌باشد؛ ولی در فضای جداگانه ای بنام نوکلئوئید قرار گرفته است. در باکتری برای حفظ شکل *DNA* هیستون‌ها ضروری نیستند و *DNA* به صورت نوکلئوزوم مشاهده نمی‌شود. ممکن است در باکتری *DNA* خارج کروموزومی، حلقوی و کوچک‌تری بنام پلاسمید وجود داشته باشد. اگر چه *پلاسمیدها* برای بقای سلول باکتری ضروری نیستند (غالباً در باکتری‌های گرم منفی دیده می‌شوند)، ولی اغلب یک مزیت انتخابی مثل مقاومت به یک یا چندین آنتی‌بیوتیک را ایجاد می‌کنند.

فقدان غشای هسته مکانیسم‌های کنترل سنتز پروتئین‌ها را تسهیل می‌کند. در این مورد رونویسی و ترجمه همزمان است و به عبارت دیگر ریبوزوم‌ها می‌توانند به *mRNA* متصل شوند و از روی *mRNA* سنتز شده که هنوز به *DNA* متصل است، همزمان پروتئین بسازند. (شکل ۵-۱). *ریبوزوم باکتری‌ها* از زیرواحدهای۵۰S و ۳۰ S که با هم ریبوزوم ۷۰S و ریبوزوم یوکاریوت‌ها ۸۰S(۴۰S+ ۶۰S) می باشد. پروتئین‌ها و *RNA* ی ریبوزومی باکتری(با توجه به اختلاف باریبوزوم یوکاریوت‌ها) اهداف عمده‌ای برای داروهای ضدمیکروبی هستند.

غشای سیتوپلاسمی باکتری دارای ساختمان دولایه لیپیدی شبیه غشای یوکاریوت‌هاست؛ ولی در غشای سیتوپلاسمی باکتری استروئید (مانند کلسترول) وجود ندارد. مایکوپلاسماها از این قانون مستثنی هستند. غشای سیتوپلاسمی باکتری مسئول بسیاری از عملکردها است، این وظایف عبارتند از: انتقال الکترون و تولید انرژی که به طور معمول در میتوکندری انجام می‌شود به علاوه غشاء، دارای پروتئین‌های انتقالی است که جذب متابولیت‌ها و آزادسازی دیگر مواد را ممکن می‌سازد و نیز در غشاء پمپ‌های یونی برای ثبات پتانسیل غشاء و آنزیم‌های سنتتیک برای سنتز مواد وجود دارند. مزوزوم (غشای سیتوپلاسمی چین‌خورده) به عنوان لنگر (نقطه اتصال) برای اتصال و کشیدن کروموزوم‌های دختر در حین تقسیم سلولی عمل می‌کند. در بخش داخلی غشاء، فیلامنت‌های پروتئینی شبه اکتین وجود دارد که به تعیین شکل باکتری کمک می‌کند و مکانی برای تشکیل تیغه میانی در هنگام تقسیم سلولی است. در ترپونما فیلامنت‌ها از ویژگی‌های باکتری محسوب می‌شوند.



شکل ۵-۱ *ریبوزوم باکتری‌ها* از زیرواحدهای۵۰S و ۳۰ S تشکیل شده که با هم ریبوزوم ۷۰S می‌شوند.

دیواره سلولی

ساختمان، اجزاء و عملکردهای دیواره سلولی(جدول ۲-۱)، باکتری‌های گرم مثبت را از گرم منفی افتراق می‌دهد(جدول ۳-۱). تفاوت‌های مهم در خصوصیات غشاء در جدول ۴-۱ نشان داده شده است. غشای سیتوپلاسمی اغلب پروکاریوت‌ها به وسیله لایه سخت *پپتیدوگلیکان* (*مورئین*) احاطه شده است. *آرکئوباکتری‌ها* (که دارای پسودوگلیکان یا پسودومورئین‌های مشابه با پپتیدوگلیکان هستند) و مایکوپلاسماها (که اصلاً دیواره سلولی ندارند) جزء استثناها هستند. پپتیدوگلیکان عامل استحکام است، از این رو گفته می‌شود که تعیین شکل خاص سلول باکتری بر عهده پپتیدوگلیکان است. باکتری‌های گرم منفی علاوه بر پپتیدوگلیکان به وسیله غشای خارجی نیز احاطه می‌شوند.

جدول ۱۰-۱ ساختار غشای باکتری

ساختار	ترکیب شیمیایی
غشای پلاسمایی	فسفولیپید، پروتئین و آنزیم‌های شرکت کننده در تولید انرژی، پتانسیل غشایی و انتقال
دیواره سلولی **باکتری‌های گرم مثبت** پپتیدوگلیکان	گلیکان حاوی *GlcNAc* و *MurNAc* است که به وسیله پل پپتیدی با هم پیوند عرضی دارند.
تیکوئیک اسید	پلی‌ریبیتول فسفات یا گلیسرول فسفات که به پپتیدوگلیکان متصل می‌شوند.
لیپوتیکوئیک اسید	لیپید متصل به اسید تیکوئیک
باکتری‌های گرم منفی پپتیدوگلیکان	نسبت به باکتری‌های گرم مثبت نازکتر است.
فضای پری‌پلاسمی	دارای آنزیم‌های درگیر در انتقال، تجزیه و سنتز
غشای خارجی	فسفولیپیدهای همراه با اسیدهای چرب اشباع
پروتئین‌ها	پورین، لیپوپروتئین و پروتئین‌های انتقالی
LPS	لیپید *A* ، پلی‌ساکارید مرکزی و آنتی‌ژن *O*
سایر ساختارها کپسول	پلی‌ساکارید (دی‌ساکارید و تری‌ساکارید) و پلی‌پپتید
پیلی	پیلین، ادهسین‌ها
فلاژل	پروتئین‌های حرکتی، فلاژلین
پروتئین‌ها	به عنوان مثال پروتئین *M* استرپتوکوکوس‌ها

N GlcNAc: ـ استیل گلوکز آمین، *LPS* : لیپو پلی ساکارید

MurNAc : *N* استیل مورامیک اسید

جدول ۱۱-۱ اعمال پوشش باکتری	
عملکرد	**ترکیب**
ساختمان سختی ساختار	 در همه
بسته‌بندی محتویات درونی	در همه
فعالیت باکتری سدی با قابلیت نفوذپذیر	 غشای خارجی یا غشای پلاسمایی
جذب متابولیکی	غشاها و پروتئین‌های انتقالی پری‌پلاسمیک، پورین‌ها و پرمه‌آزها
تولید انرژی	غشای پلاسمایی
حرکت	فلاژل
اتصال	پیلی
در ارتباط با میزبان اتصال به سلول‌های میزبان	 پیلی، پروتئین‌ها، اسید تیکوئیک
شناسایی توسط سیستم ایمنی	تمام ساختارهای بیرونی
فرار از شناسایی توسط سیستم ایمنی	کپسول، پروتئین M
ارتباط بالینی حساسیت به آنتی‌بیوتیک	 آنزیم‌های دخیل در سنتز پپتیدوگلیکان
مقاومت به آنتی‌بیوتیک	غشای خارجی

جدول ۱۲-۱ ویژگی‌های غشای باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی		
ویژگی	**گرم مثبت**	**گرم منفی**
غشای خارجی	−	+
دیواره سلولی	ضخیم‌تر	نازک‌تر
LPS	−	+
اندوتوکسین	−	+
تیکوئیک اسید	اغلب موجود است	−
اسپورولاسیون	برخی سویه‌ها	−
لیزوزیم	حساس	مقاوم
کپسول	در برخی سویه‌ها	در برخی سویه‌ها
فعالیت ضد باکتری پنی‌سیلینی	بیشتر حساس	بیشتر مقاوم
تولید اگزوتوکسین	برخی سویه‌ها	برخی سویه‌ها

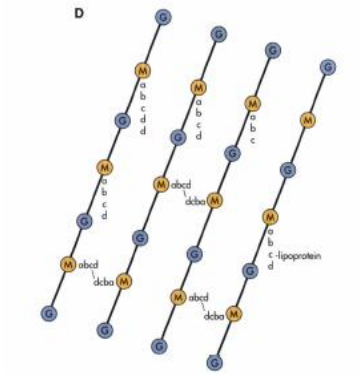
LPS : لیپوپلی ساکارید

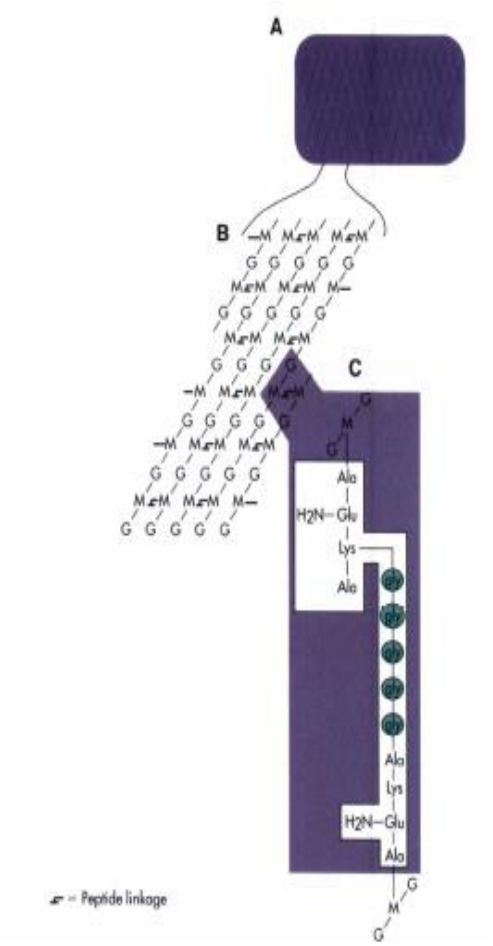
باکتری‌های گرم مثبت

باکتری گرم مثبت دارای *دیواره سلولی چند لایه‌ای ضخیم عمدتاً حاوی پپتیدوگلیکان* (Å ۵۰۰- ۱۵۰) است که غشای پلاسمایی را احاطه می‌کند(شکل ۶-۱). پپتیدوگلیکان باکتری برخلاف اسکلت خارجی حشرات به حد کافی منفذ دارد در نتیجه امکان انتشار متابولیت‌ها به غشای پلاسمایی وجود دارد.

پپتیدوگلیکان برای حفظ ساختمان، تکثیر و بقای باکتری در شرایط نامساعد ضروری است. در طی عفونت، پپتیدوگلیکان می‌تواند با فاگوسیتوز مقابله کند و پاسخ‌های ایمنی ذاتی مثل فعالیت تب‌زایی را تحریک نماید (محرک تب).

پپتیدوگلیکان می‌تواند به وسیله *لیزوزیم* تجزیه شود. لیزوزیم آنزیمی است که در اشک و موکوس انسان وجود دارد و توسط باکتری و دیگر ارگانیسم‌ها نیز تولید می‌شود. لیزوزیم ستون فقرات گلیکانی پپتیدوگلیکان را تخریب می‌کند. بدون پپتیدوگلیکان، باکتری در اثر اختلاف ناشی از فشار اسموزی بر روی غشای سیتوپلاسمی از پای درآمده و لیز می‌شود. جداسازی دیواره سلولی باکتری گرم مثبت، *پروتوپلاست* ایجاد می‌کند که به سرعت لیز می‌گردد، مگر این که در یک فشار اسمزی مناسب نگه داشته شود.





شکل ۶-۱ ساختارهای عمومی اجزای پپتیدوگلیکان دیواره سلولی.

***A*: اشکال شبکه مانند پپتیدوگلیکان در اطراف سلول. *B*: پپتیدوگلیکان شامل پلیمری از پلی‌ساکارید است که به وسیله پیوندهای پپتیدی دارای پیوند عرضی هستند. *C*: پپتیدها از طریق پیوند پپتیدی بین *D*- آلانین انتهایی (*D-ala*) از یک زنجیر با لیزین (*lys*) (یا اسید آمینه دی آمینوی دیگری) از زنجیره دیگر به هم متصل می‌شوند. *A*: پل پنتاگلیسین (gly_5) در استافیلوکوکوس اورئوس. *D*: ساختار پپتیدوگلیکان *E.Coli* دی آمینو پایملیک اسید، اسید آمینه دی آمینو در موقعیت سوم پپتید است که مستقیماً به آلانین انتهای زنجیره دیگر به وسیله پیوند عرضی متصل می‌شود. لنگرهای لیپوپروتئین غشای خارجی به پپتیدوگلیکان.**

***M* = ان استیل مورامیک اسید، *G* = *N* – استیل گلوکز آمین، *Glu* = گلوکز آمین، *gly* = گلیسین**

دیواره سلولی باکتری گرم مثبت ممکن است شامل اجزای دیگری مثل *تیکوئیک اسید*، *لیپوتیکوئیک اسید* و کمپلکس پلی‌ساکاریدی (معمولاً پلی‌ساکارید *C* نامیده می‌شود) باشد. پروتئین‌هایی نظیر پروتئین *M* استرپتوکوکی و پروتئین *R* استافیلوکوکی نیز با پپتیدوگلیکان مرتبط هستند. اسیدهای تیکوئیک پلیمرهایی از پلی‌اُل فسفات محلول در آب هستند که به طور کووالان به پپتیدوگلیکان متصلند.

اسیدهای لیپوتیکوئیک دارای اسید چرب بوده و در غشای سیتوپلاسمی محکم شده‌اند. این مولکول‌ها آنتی‌ژن‌های سطحی هستند و چسبیدن باکتری به دیگر باکتری‌ها و گیرنده های اختصاصی سطح سلول‌های پستانداران را امکان‌پذیر می‌سازد (چسبندگی). اسیدهای تیکوئیک فاکتورهای مهم بیماری‌زایی هستند. اسیدهای لیپوتیکوئیک به داخل محیط کشت و بدن میزبان ریخته می‌شوند و می‌توانند فعالیت‌هایی شبیه اندوتوکسین را آغاز کنند. هر چند که ضعیف‌تر از اندوتوکسین هستند.

باکتری‌های گرم منفی

دیواره سلولی باکتری گرم منفی هم از نظر ساختمانی و هم از نظر شیمیایی از دیواره سلولی باکتری‌های گرم مثبت پیچیده‌تر هستند (شکل ۲-۱). از نظر ساختمانی دیواره سلوالی باکتری گرم منفی حاوی دولایه خارج غشایی سیتوپلاسمی است. اولین لایه خارج غشای سیتوپلاسمی یک *لایه نازک پپتیدوگلیکان* است که تنها ۱۰-۵ درصد از وزن دیواره سلولی باکتری گرم منفی را تشکیل می‌دهد. در دیواره سلولی گرم منفی *تیکوئیک اسید و لیپوتیکوئیک اسید* وجود ندارد. در خارج پپتیدوگلیکان *غشای خارجی* وجود دارد که منحصر به باکتری‌های گرم منفی است. ناحیه بین سطح خارجی غشای سیتوپلاسمی و سطح داخلی غشای خارجی *فضای پری‌پلاسمیک* نام دارد: این فضا حاوی انواع آنزیم‌های هیدرولیتیک برای تجزیه ماکرومولکول‌های بزرگ برای متابولیسم می‌باشد. این آنزیم‌ها به طور معمول شامل پروتئازها، فسفاتازها، لیپازها، نوکلئازها و آنزیم‌های تجزیه کننده کربوهیدرات‌ها هستند. در مورد گونه‌های پاتوژن باکتری‌های گرم منفی، بسیاری از فاکتورهای ویرولانس کشنده مثل کلاژناز، هیالورونیداز، پروتئاز و بتالاکتاماز در فضای پری‌پلاسمیک وجود دارند. همچنین این فضا دارای اجزای سیستم انتقال قند و یک سری پروتئین‌های اتصالی جهت تسهیل جذب متابولیت‌های مختلف و دیگر ترکیبات است. بعضی از پروتئین‌های اتصالی می‌توانند از اجزای سیستم کموتاکتیک باشند که محیط خارج سلولی را احساس می‌کند.

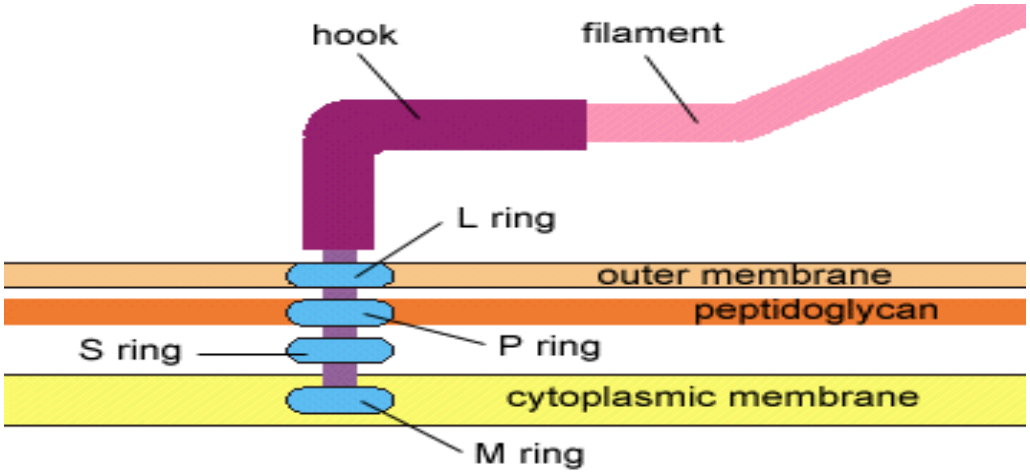
چنانچه پیش‌تر ذکر شد، غشای خارجی منحصراً در پروکاریوت‌های گرم منفی وجود دارد (شکل ۲-۱). غشای خارجی شبیه کیسه محکمی دراطراف باکتری قراردارد. غشای خارجی ساختمان باکتری را حفظ کرده و سد تراوایی برای مولکول‌های بزرگ (به طورمثال پروتئین‌هایی مانند لیزوزیم) و *مولکول‌های هیدروفوب* می‌باشد. همچنین این غشاء، باکتری (مانند خانواده انتروباکتریاسیه) را در برابر شرایط نامساعد محیطی نظیر سیستم هضم کننده میزبان را محافظت می‌کند. غشای خارجی، ساختمان لیپیدی دولایه‌ای دارد ولی از نظر ساختمان لایه خارجی با سایر غشاهای بیولوژیکی فرق دارد. لایه داخلی غشای خارجی حاوی فسفولیپیدهایی است که به طور طبیعی در غشاهای باکتریایی دیده می‌شود. به هر حال لایه بیرونی غشای خارجی از یک مولکول آمفی پاتیک (مولکولی که دارای دو انتهای هیدروفوب و هیدروفیل است) تشکیل شده است که *لیپو پلی ساکارید* (*LPS*) نامیده می‌شود. به جز آن دسته از مولکول‌های *LPS* مؤثر در فرایند سنتز، لایه بیرونی غشای خارجی تنها جایگاهی است که مولکول‌های *LPS* یافت می‌شوند. *LPS* به *اندوتوکسین* هم معروف است و محرک قوی برای پاسخ‌های ایمنی محسوب می‌شود. لیپو پلی ساکارید، سلول *B* را فعال کرده و موجب آزادسازی *IL-1* ، *IL-6* و *TNF* و فاکتورهای دیگری از ماکروفاژها و سایر سلول‌های ایمنی می‌شود. همچنین *LPS* موجب بروز تب و شوک می‌گردد. *واکنش شوارتزمن* (انعقاد درون رگی منتشر) به دنبال آزاد شدن مقادیر زیادی از اندوتوکسین در جریان خون پیش می‌آید. *LPS* از باکتری به داخل محیط و بدن میزبان می‌ریزد. *نیسریا* مقادیر زیادیی از ترکیبات لیپوالیگوساکارید (*LOS*) را که منجر به ایجاد تب و سایر علائم می‌شود ترشح می‌کند.

پروتئین‌های موجود در غشای خارجی باکتری‌های گرم منفی محدود است ولی در این غشاء چند پروتئین با غلظت بالا وجود دارد که این مسئله باعث می‌شود محتوای کلی پروتئین‌های این غشاء از غشای سیتوپلاسمی بیشتر باشد. بسیاری از پروتئین‌ها در بین دولایه لیپیدی قرار می‌گیرند و بنابراین جزء پروتئین‌های انتقالی غشاء هستند. گروهی از این پروتئین‌ها به نام *پورین* معروف هستند، زیرا منافذی را تشکیل می‌دهند که *انتشار مولکول‌های هیدروفیل با اندازه کمتر از ۷۰۰ دالتون را از طریق غشاء امکان‌پذیر می‌سازند*. غشای خارجی و کانال پورین به متابولیت‌ها و آنتی‌بیوتیک‌های هیدروفیل کوچک‌تر اجازه عبور می‌دهند ولی غشای خارجی سدی برای عبور آنتی‌بیوتیک‌های هیدروفوب یا بزرگ مولکول و پروتئین‌هایی مانند لیزوزیم است.

همچنین غشای خارجی دارای پروتئین‌های ساختمانی و مولکول‌های گیرنده برای باکتریوفاژها و دیگر لیگاندها است. غشای خارجی در *محل‌های چسبندگی* به غشای سیتوپلاسمی متصل شده و از طریق *لیپوپروتئین* به پپتیدوگلیکان اتصال می‌یابد. لیپوپروتئین به طور کووالان به پپتیدوگلیکان چسبیده و از طرف دیگر در غشای خارجی محکم می‌شود. محل‌های چسبندگی، مسیری را برای آزادسازی ترکیبات تازه سنتز شده از غشای خارجی به خارج از آن فراهم می‌کنند.
غشای خارجی توسط کاتیون‌های دوظرفیتی (Ca^{+2} , Mg^{2+}) کنار هم نگه داشته می‌شود، اتصالات بین فسفات‌های مولکول‌های لیپوپلی ساکارید و واکنشهای هیدروفوبی بین LPS و پروتئین‌ها برقرار می شود. این ارتباطات متقابل غشای سفت و محکمی را ایجاد می‌کند که به وسیله آنتی‌بیوتیک‌هایی نظیر پلی‌میکسین و یا حذف یون‌های Mg^{2+} و Ca^{+2} توسط $EDTA$ گسیخته می‌شود. تخریب غشای خارجی باعث تضعیف باکتری و تراوایی مولکول‌های بزرگ هیدروفوب می‌شود. اضافه کردن لیزوزیم به سلول‌هایی که با مواد فوق عمل‌آوری شده‌اند، *اسفروپلاست* را ایجاد می‌کند که مانند پروتوپلاست نسبت به فشار اسموتیکی حساس هستند.

ساختارهای خارجی

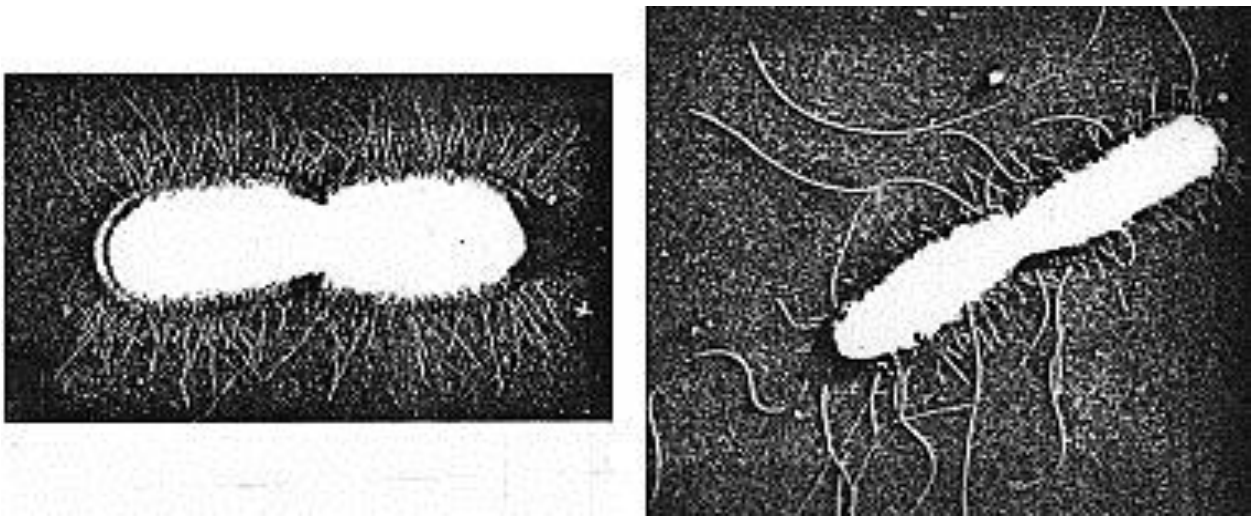
بعضی از باکتری‌ها (گرم مثبت یا گرم منفی) به طور کامل به وسیله لایه‌های پروتئینی یا پلی‌ساکاریدی سستی به نام *کپسول* پوشیده شده‌اند. در مواردی نیز یک لایه چسبنده بی‌شکل یا ضخیم اطراف باکتری را می‌گیرد که این ماده *لایه لعابی* نام دارد. به کپسول و لایه لعابی *گلیکوکالیکس* نیز گفته می‌شود. باسیلوس آنتراسیس از این قاعده مستثنی است، زیرا کپسول پلی‌پپتیدی تولید می‌کند. کپسول به سختی توسط میکروسکوپ دیده می‌شود، ولی با استفاده از مرکب چین قابل مشاهده است.
کپسول و لایه لعابی برای رشد باکتری غیرضروری هستند ولی جهت زنده ماندن باکتری در میزبان بسیار مهم می‌باشند. کپسول خاصیت آنتی‌ژنی و ضد فاگوسیتی ضعیفی دارد و فاکتور اصلی ویرولانس و بیماری‌زایی است (مانند استرپتوکوکوس پنومونیه). همچنین کپسول به عنوان سدی در مقابل مولکول‌های هیدورفوب سمی مانند دترژنت‌ها عمل می‌کند و می‌تواند سبب افزایش *چسبیدن* به باکتری‌های دیگر و یا سطوح بافتی میزبان گردد. مثلاً در استرپتوکوکوس موتانس، کپسول‌های دکستران و لوان وسیله‌ای برای اتصال و چسبندگی باکتری به مینای دندان هستند. سنتز کپسول نیازمند انرژی است. بعضی از باکتری‌ها (مانند پسودوموناس آئروژینوزا) در شرایط خاص، *بیوفیلم* پلی‌ساکاریدی تولید می‌کنند که باعث محافظت باکتری در برابر سیستم دفاعی میزبان و آنتی‌بیوتیک‌ها می‌شود.
فلاژل‌ها رشته‌های طناب مانند و متشکل از زیرواحدهایی به نام *فلاژلین* است. این زیرواحدها ی پروتئینی به صورت حلقه مارپیچ هستند که در غشاهای باکتریایی توسط ساختمان‌های قلاب مانند و جسم پایه‌ای محکم شده و توسط پتانسیل غشاء نگهداری می‌شوند(شکل ۷-۱). گونه‌های باکتریایی ممکن است یک یا چندین فلاژل داشته باشند که در قسمت‌های مختلف جسم باکتری واقع می شوند. فلاژل برای حرکت باکتری لازم بوده و به باکتری اجازه می‌دهد که به طرف غذا حرکت کند و از سموم بگریزد (*کموتاکسی*). دسترسی باکتری به غذا با حرکت مستقیم و سپس غلتیدن در یک مسیر جدید امکان‌پذیر است. مدت زمان این حرکت با افزایش غلظت ماده جاذب شیمیایی طولانی‌تر می‌شود. جهت تابیده شدن فلاژل، تعیین کننده خزیدن یا غلتیدن باکتری است. فلاژل همچنین خاصیت آنتی‌ژنی از خود بروز می‌دهد و در تعیین گونه‌ها به کار می‌رود.



شکل ۷-۱ ساختار فلاژل باکتریایی

فیمبریه (*پیلی*) که در زبان لاتین به معنای مو است، ساختمان‌های مویی‌شکل بر روی سطح خارجی باکتری هستند (شکل ۸- ۱) که از زیرواحدهای پروتئینی (*پیلین*) ساخته شده اند. فیمبریه می‌تواند از نظر مورفولوژیکی از فلاژل تشخیص داده شود. زیرا فیمبریه‌ها قطرشان از فلاژل کمتر است (۳ تا ۸ نانومتر در برابر ۲۰-۱۵ نانومتر) و به طور معمول در ساختمان‌شان پیچشی وجود ندارد. فیمریه‌ها ممکن است حدود ۱۵ تا ۲۰ میکرومتر طول داشته باشند یا چندین برابر طول سلول باشند.

فیمبریه موجب افزایش چسبندگی به دیگر باکتری‌ها یا میزبانها می‌شود (نام‌های دیگر آن عبارتند از *ادهسین*، *لکتین*، *اواسین* و *اگرسین*)، به عنوان فاکتور چسبندگی، فیمبریه فاکتور ویرولانس مهم برای *نیسریا گونوره‌آ* و دیگر باکتری‌هاست. سر فیمبریه حاوی پروتئین‌های (لکتین‌ها) است که به قندهای اختصاصی متصل می‌شوند (مانند مانوز). چسبندگی برای کلونیزاسیون و عفونت دستگاه ادراری ناشی از *E.Coli* ضروری است. *پیلی F* (*پیلی جنسی*) انتقال قطعات بزرگ از کروموزوم‌های باکتریایی را بین باکتری‌ها افزایش می‌دهد. پیلی جنسی به وسیله پلاسمید *F* رمزگذاری می‌شود.



شکل ۸-۱ پیلی یا فیمبریه

موارد استثناء در باکتری‌ها

مایکوباکتریوم‌ها لایه پپتیدوگلیکانی متفاوت دارند که به طور کووالان به پلیمر آرابینوگالاکتان متصل می‌شود و به وسیله پوشش لیپیدی مومی‌شکل متشکل از اسید مایکولیک (اسیدهای چرب طویل β – هیدروکسی با انشعابات α)، فاکتور طنابی (گلیکولیپید تره‌هالوز و دو اسید مایکولیک)، واکس D (گلیکولیپیدی شامل ۲۰–۱۵ اسید مایکولیک)، قند و سولفولیپیدها احاطه می‌شود. این باکتری با *رنگ‌آمیزی اسید فست* رنگ می‌شود. پوشش باکتری مسئول ویرولانس است و خاصیت ضدفاگوسیتی دارد. باکتری‌های کورینه باکتریوم و نوکاردیا نیز لیپیدهای مایکولیک اسید تولید می‌کنند. *مایکوپلاسما* فاقد دیواره سلولی پپتیدوگلیکان است و استروئیدها را از میزبان خود کسب کرده و به داخل غشای خود می‌کشاند.

ساختمان و بیوسنتز اجزای مهم دیواره سلولی

اجزای دیواره سلولی از پلیمریزاسیون زیرواحدها ساخته می‌شوند. این زیر واحدهای ساختمانی بر روی یکدیگر مستقر شده و در حقیقت سطح باکتری به صورت مجموعه‌ای از این لایه‌های سلولی دیده می‌شود. سنتز پپتیدوگلیکان، LPS، تیکوئیک اسید و کپسول در سطح خارجی باکتری دور از دستگاه سنتز و منابع انرژی سیتوپلاسمی و در یک محیط نامساعد صورت می‌گیرد. در باکتری، پیش‌سازهای اولیه و زیرواحدهای ساختمانی در مکانی شبیه کارخانه در داخل سلول تجمع یافته، سپس با اتصال به یک ناقل به سطح آورده شده و به یک ساختمان از پیش ساخته شده می‌چسبد. در باکتری‌ها، ناقل مولکولی (تسمه مانند) باکتوپرونول نامیده می‌شود ($[C_{55}]$ ایزوپرنوئید، آن دکاپرنول). پیش‌سازهای اولیه نیز بایستی با پیوندهای پرانرژی (مثل فسفات‌ها) یا دیگر واکنش‌های اتصالی در حال انجام در خارج سلول باکتری، فعال شوند. در باکتری‌های گرم منفی، اجزای غشای خارجی از میان مکان‌های چسبندگی منتقل می‌شوند.

پپتیدوگلیکان (موکوپپتید، مورئین)

پپتیدوگلیکان شبکه سختی از زنجیره پلی‌ساکاریدی خطی متصل به پپتیدها است. پلی‌ساکارید از واحدهای تکرارشونده دی‌ساکاریدی، ان استیل گلوکزآمین ($GlcNAc, NAG, G$) و ان استیل مورامیک اسید ($MurNAc, NAM, M$) ساخته شده است. یک تتراپپتید به ان‌استیل مورامیک اسید متصل می‌شود. این پپتید غیرمعمول حاوی هر دو نوع اسید آمینه L و D است (اسیدهای آمینه نوع D به طور معمول در طبیعت استفاده نشده و به طور آنزیماتیک تولید می‌شود). دو اسید آمینه اول متصل به $MurNAc$ ممکن است در ارگانیسم‌های مختلف متفاوت باشند.

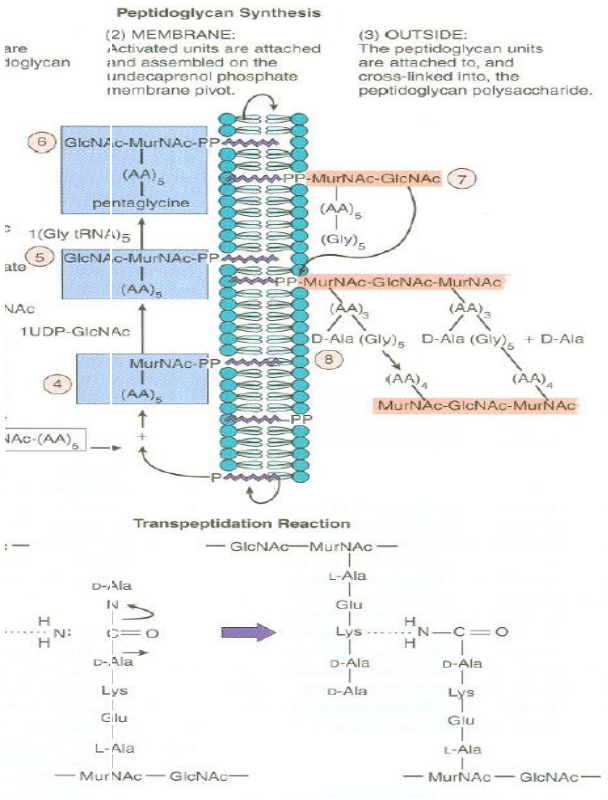
اسیدهای آمینه دی‌آمینو در موقعیت سومین اسید آمینه زنجیره تتراپپتیدی عبارتند از: لیزین، دی‌آمینو پایمیلیک اسید و دی‌آمینو بوتیریک اسید. پل‌پپتیدی بین آمین زنجیره تتراپپتیدی و D–آلانین یعنی اسید آمینه چهارم زنجیره دیگر شکل می‌گیرد. استافیلوکوکوس اورئوس و دیگر باکتری‌های گرم مثبت دارای یک پل پنتاگلایسین بین اسیدهای آمینه هستند. شکل پیش‌ساز پپتید (تتراپپتید) یک D–آلانین اضافی دارد که در طی مرحله اتصال عرضی آزاد می‌گردد..

پپتیدوگلیکان در باکتری‌های گرم مثبت چندلایه‌ای است، بنابراین دیواره سفت و محکمی ایجاد می‌کند. در مقابل پپتیدوگلیکان در دیواره سلولی باکتری‌های گرم منفی معمولاً فقط یک لایه است. سختی شبکه پپتیدوگلیکان به وسیله تعداد اتصالات و طول اتصالات تعیین می‌گردد. آنزیم لیزوزیم باعث شکسته شدن اتصال دو قند ان استیل گلوکز آمین و ان استیل مورامیک اسید می‌شود.

سنتز پپتیدوگلیکان

سنتز پپتیدوگلیکان در چهار مرحله انجام می‌شود (شکل ۹-۱).۱) در داخل سلول گلوکز آمین بـه صـورت آنزیمـی بـه *MurNAc* تبدیل می‌شود، سپس به وسیله ترکیبات پرانرژی و به کمک یوریدین تری‌فسفات (*UTP*) فعال می‌شود تا یوریدین دی‌فسـفات ان استیل مورامیک اسید (*UDP-MurNAc*) تولید گردد. ۲) پنتاپپتید *UDP-MurNAc* در غشای سیتوپلاسمی توسط یـک پیونـد پیروفسفاتی به *باکتوپرنول* (تسمه اتصال) متصل شده و یوریدین منوفسفات (*UMP*) آزاد می‌شود. *Glc NAc* بـه منظـور سـاختن بلوک (قالب) ساختمان دی‌ساکارید پپتیدوگلیکان اضافه می‌گردد. در بعضی باکتری‌هـا (بـه طـور مثـال *استافیلوکوکوس اورئـوس*) زنجیره پنتاگلیسین یا زنجیره دیگری به سومین موقعیـت زنجیـره پپتیـدی اضـافه مـی‌شـود. ۳) مولکـول بـاکتوپرنول، پـیش‌سـاز دی‌ساکاریدی را به خارج از سلول منتقل می کند. سپس *UDP-MurNAc* با استفاده از پیوند پیروفسفاتی و آنـزیم‌هـای *تـرانس گلیکوزیلاز* به زنجیره پپتیدوگلیکان متصل می‌شود. پیروفسفوباکتوپرنول به فسفوباکتوپرنول تبدیل شده و حلقوی می‌گردد. ۴) خارج از سلول ولی نزدیک به سطح غشاء، به وسیله *ترانس پپتیداسیون* زنجیره های پپتیدی به یکدیگر متصل می شـوند ایـن اتصـالات بین آمین آزاد اسید آمینه سوم پنتاپپتید (مانند لیزین) با *D*- آلانین اسید آمینه چهارم زنجیره پپتیدی بعدی برقـرار مـی‌گـردد. ایـن مرحله نیاز به انرژی ندارد. پیوند عرضی به وسیله *ترانس پپتیداز*های متصل به غشاء کاتالیز مـی‌شـوند. آنزیمهـای *D- کربوکسـی پپتیداز*، *D* - آلانین انتهایی اضافی را برمی‌دارند. آنزیم‌ها *پروتئین‌های متصل شونده به پنی‌سیلین یا PBPs* نامیده می‌شـوند. زیـرا این آنزیم‌ها هدف حمله پنی‌سیلین و دیگر آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام هستند. پنی‌سیلین و سایر آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام وقتی بـه این آنزیم‌ها متصل شـوند، آرایـش فضـایی شـبیهD- آلانـین- D- آلانـین ایجـاد مـی کننـد. *PBPs* ی مختلفـی بـرای ایجـاد پپتیدوگلیکان وجود دارد.

پپتیدوگلیکان به طور ثابت سنتز و تخریب می‌شود. *اتولیزین*هایی نظیر لیزوزیم برای تعیین شکل باکتری مهم هستند ولی به تجزیه پپتیدوگلیکان ادامه می‌دهند، حتی اگر سنتز پپتیدوگلیکان مهار شود. ممانعت از سنتز یا ایجاد اتصال پپتیـدوگلیکان، اتـولیزین‌هـا را متوقف نمی‌کند و عمل اندوآنزیم‌ها، شبکه پپتیدوگلیکان و ساختار باکتریایی را تضعیف کـرده و نهایتـاً لیـز و مـرگ سـلولی حـادث می‌شود. سنتز پپتیدوگلیکان جدید در طول مدت گرسنگی (فقر غذایی) صورت نمی‌گیرد که این مسئله به سسـتی پپتیـدوگلیکان و عدم رنگ‌پذیری رنگ گرم منجر می‌شود. فهم دقیق بیوسـنتز پپتیـدوگلیکان در پزشـکی ضـروری اسـت زیـرا ایـن واکـنش‌هـای بیوسنتزی منحصر به سلول‌های باکتریایی است. ولی با این وجود باید اثرات جانبی و غیرمضر آنتی‌بیوتیک‌ها بـر روی سـلول‌هـای میزبان (انسان) نیز مهار شوند. یکسری از آنتی‌بیوتیک‌ها می‌توانند بر روی یک یا چند مرحله از مسیر بیوسنتز پپتیدوگلیکان اثرگـذار باشند.

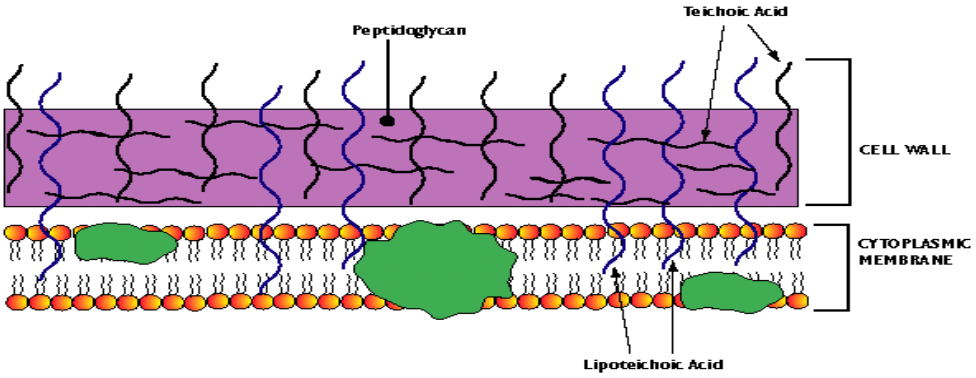


شکل ۹-۱ سنتز پپتیدوگلیکان

***A*: سنتز پپتیدوگلیکان در سه مرحله روی می‌دهد. (۱) پپتیدوگلیکان از واحدهای پیش‌ساخته تولید می‌شود و برای مونتاژ و انتقال به درون سلول فعال می‌گردد. (۲) در غشاء واحدها بر روی کمربند فسفاتی آندکاپرنول مونتاژ می‌شوند و تکمیل می‌گردند. (۳) این واحد به خارج سلول انتقال داده می‌شود و در آن‌جا به زنجیره پلی‌ساکاریدی وصل شده و در خاتمه پیوند عرضی پپتیدی تشکیل می‌گردد. *B*: واکنش پیوند عرضی یک ترانس پپتیداسیون است. یک پیوند پپتیدی با آزادی *D*- آلانین انتهایی شکل می‌گیرد. آنزیم‌هایی که این واکنش را کاتالیز می‌کنند به نام *D*- آلانین، *D*- آلانین ترانس پپتیداز – کربوکسی پپتیداز نامیده می‌شوند. این آنزیم‌ها هدف حمله آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام هستند و به نام پروتئین‌های متصل شونده به پنی‌سیلین نیز معروفند**

تیکوئیک اسید

تیکوئیک اسید و *لیپوتیکوئیک اسید* پلیمرهای ریبوز یا گلیسرول تغییریافته هستند که به وسیله فسفات به یکدیگر متصل می‌شوند (شکل ۱۰-۱). قندها، کولین یا *D*- آلانین ممکن است به هیدروکسیل‌های ریبوز یا گلیسرول متصل شوند و شاخص‌های آنتی‌ژنیک ایجاد نمایند. این ساختارها را می‌توان به وسیله آنتی‌بادی شناسایی نمود و ممکن است حتی در سروتیپ‌بندی باکتری به کار گرفته شوند. لیپوتیکوئیک اسید، نوعی اسید چرب دارد که در غشاء قرار می‌گیرد. تیکوئیک اسید به طور کووالان به پپتیدوگلیکان می‌چسبد. سنتز تیکوئیک اسید با همان روش سنتز پپتیدوگلیکان صورت می‌گیرد. تیکوئیک اسید و برخی از *پروتئین‌های سطحی* (مانند پروتئین *A* *استافیلوکوکوس اورئوس*) پس از ترشح از سلول به واسطه ترکیبات آنزیمی به قسمت *N*- ترمینال پپتیدی در ساختمان پپتیدوگلیکان متصل می‌شوند.

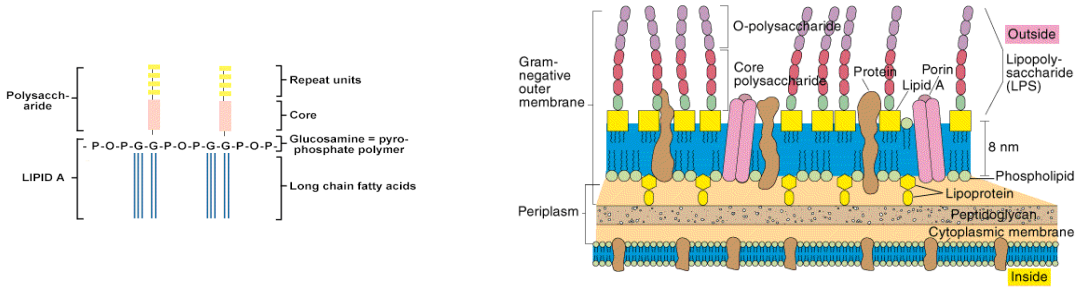


شکل ۱۰-۱تیکوئیک اسید،

تیکوئیک اسید پلیمری از ریبیتول (*A*) یا گلیسرول فسفات (*B*) است که از لحاظ شیمیایی تغییر یافته‌اند. ماهیت این تغییر در روتیپ‌بندی باکتری مورد استفاده قرار می‌گیرد. تیکوئیک اسید ممکن است به طور کووالانس به پپتیدوگلیکان متصل شود. لیپوتیکوئیک اسید و غشای سیتوپلاسمی از طریق پیوند کووالانسی با اسید چرب لنگر می‌اندازد.

پلی ساکارید

LPS (اندوکسین) *شامل سه بخش ساختمانی است*: لیپید *A* ، *پلی ساکارید مرکزی* (مرکز خشن) و آنتی‌ژن O (شکل ۱۱-۱). لیپید *A* جزء ضروری *LPS* و برای زنده ماندن باکتری ضروری است. لیپید *A* مسئول فعالیت اندوتوکسین *LPS* می‌باشد. لیپید *A* گلوکز آمین فسفریله است که به اسیدهای چرب متصل می‌شود تا ساختمان را در غشای خارجی محکم کند. فسفات‌ها، واحدهای *LPS* را به داخل مجتمع‌ها متصل می‌کنند. یک زنجیره کربوهیدراتی به ستون فقرات دی‌ساکاریدی می‌چسبد و تا خارج از باکتری امتداد می‌یابد. پلی‌ساکارید مرکزی یک پلی‌ساکارید منشعب حاوی ۹ تا ۱۲ قند است. قسمت اعظم منطقه مرکزی نیز برای ساختمان *LPS* و زنده ماندن باکتری ضروری می‌باشد. منطقه مرکزی دارای یک قند غیرمعمول (۱-کتو – ۳- داکسی اکتانوآت یا *KDO*) و فسفریله است. آنتی‌ژن *O* یک پلی‌ساکارید خطی طویل شامل ۵۰ تا ۱۰۰ واحد قندی تکرارشونده است که در هر واحد ۷-۴ قند وجود دارد. لیپوالیگوساکارید که در گونه‌های نیسریا وجود دارند، فاقد آنتی‌ژن *O* می‌باشند و به راحتی از باکتری خارج می‌شوند.



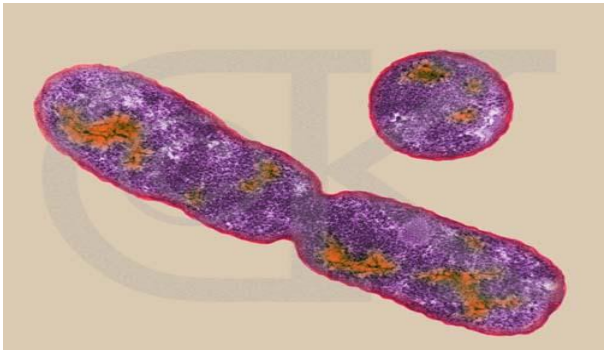
شکل ۱۱-۱ لیپوپلی‌ساکارید پوشش باکتری گرم منفی.

از ساختمان‌های LPS برای طبقه بندی باکتری‌ها استفاده می‌شود. ساختمان لیپید A جهت تشخیص باکتری‌ها ی مرتبط به هم به کار رفته و در همه انتروباکتریاسیه‌ها (گرم منفی) این ساختمان مشابه است. ناحیه مرکزی در تمام گونه‌های یک باکتری یکسان و شبیه همدیگر است. ولی آنتی‌بادی ضدآنتی‌ژن O مشخص کننده سروتیپ‌های باکتری است. به طور مثال سروتیپ $O157:H7$ نشان دهنده $E.Coli$ عامل مولد سندروم اورمی همولیتیک است.

لیپید A و قسمت‌های مرکزی بطور آنزیمی درسطح داخلی غشای سیتوپلاسمی سنتز می‌شوند. واحدهای تکراری آنتی‌ژن O در مولکول باکتوپرنول تجمع یافته و سپس به زنجیره آنتی‌ژن O در حال طویل شدن منتقل می‌شوند. زنجیره یا آنتی‌ژن O کامل شده به ساختمان لیپید A مرکزی انتقال می‌یابد. مولکول LPS از میان مکان‌های چسبندگی به خارج از غشای خارجی منتقل می‌شود.

تقسیم سلولی

نسخه‌برداری از کروموزوم باکتری سرآغاز شروع تقسیم سلولی است (شکل ۱۲-۱). تولید دو سلول دختر باکتری به رشد اجزای دیواره سلولی و متعاقب آن تولید دیواره عرضی برای تقسیم به دو سلول دختر نیاز دارد. دیواره عرضی از دو غشای جدا شده توسط دو لایه پپتیدوگلیکان تشکیل شده است. شکل‌گیری دیواره عرضی در غشای سلولی آغاز می‌شود و به طرف مخالف سلول به سمت مرکز سلول رشد می‌کند و موجب جدا شدن دو سلول دختر می‌گردد. این پدیده به ترانس پپتیدازهای اختصاصی و آنزیم‌های دیگر نیاز دارد. پپتیدوگلیکان جدید در ناحیه ی مشخص رشد، سنتز می‌شود. در استرپتوکوک‌ها ناحیه رشد در فاصله ۱۸۰ درجه از یکدیگر در حال تولید زنجیره خطی باکتری است. در مقابل، ناحیه رشد استافیلوکوک‌ها در حدود ۹۰ درجه است. شکاف ناقص دیواره عرضی می‌تواند سبب شود که باکتری به صورت متصل باقی بماند و اشکال زنجیره‌ای (استرپتوکوک) یا خوشه‌ای (استافیلوکوک) ایجاد شوند.



شکل ۱۲-۱ تقسیم سلولی باکتری گرم مثبت.

اسپورها

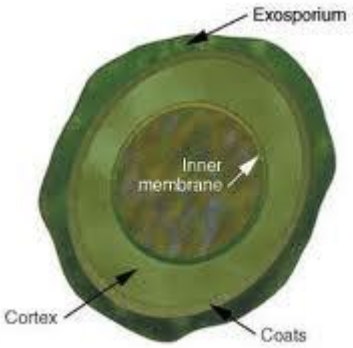
بعضی از باکتری‌های گرم مثبت نظیر اعضای جنس باسیلوس (*باسیلوس آنتراسیس*) کلستریدیوم (*کلستریدیوم تتانی یا بوتولینوم*) اسپور تولید می‌کنند. ولی هیچ یک از باکتری‌های گرم منفی قادر به تولید اسپور نیستند. در شرایط نامساعد محیطی نظیر کمبود مواد غذایی، این باکتری‌ها می‌توانند از یک حالت رویشی به یک حالت *غیرفعال*، *نهفته* یا *اسپور* تبدیل شوند. جایگاه اسپور در یک سلول از شاخص‌های باکتریایی بوده و می‌تواند در شناسایی باکتری مؤثر باشد.

اسپور یک ساختمان چندلایه و دهیدراته است که سلول باکتری را محافظت کرده و اجازه می‌دهد که باکتری در حالت خفته زندگی کند (شکل ۱۳-۱). اسپور حاوی کپی کاملی از کروموزوم، غلظت‌های حداقل از پروتئین‌های ضروری و ریبوزوم و *غلظت بالا یی از کلسیم متصل به دی پیکولینیک اسید* است. اسپور یک غشای داخلی، دو لایه پپتیدوگلیکان و یک پوشش پروتئینی شبه کراتینی خارجی دارد.

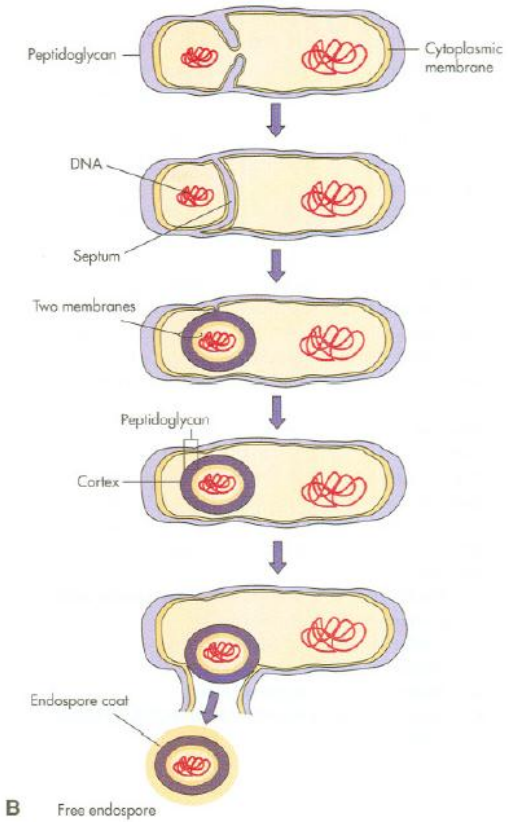
ساختمان اسپور، *DNA* ژنومی را از خشکی، گرمای شدید، اشعه و تهاجم بسیاری از آنزیم‌ها و عوامل شیمیایی محافظت می‌کند. در حقیقت اسپورهای باکتری آن‌قدر به فاکتورهای محیطی مقاوم هستند که می‌توانند قرن‌ها زنده بمانند. اسپورها به عنوان مشکلی در سر راه آلودگی‌زدایی با ضدعفونی کننده‌های استاندارد محسوب می‌شوند.

تهی شدن مواد غذایی خاص (مانند آلانین) موجب راه‌اندازی آبشاری از وقایع ژنتیکی می‌شود که منجر به تولید اسپور می‌گردد. پس از مضاعف شدن کروموزوم، یک کپی از *DNA* و محتویات سیتوپلاسمی (*core*) به وسیله پپتیدوگلیکان و غشای دیواره عرضی احاطه می‌شود. این امر موجب می‌شود که *DNA* در دو لایه از غشاء پپتیدوگلیکان پنهان شود و سلول به طور طبیعی تقسیم می‌گردد. مرکز اسپور به وسیله کورتکس احاطه می‌شود. *کورتکس* از یک لایه داخلی نازک از جنس پپتیدوگلیکان که محکم به غشای سیتوپلاسمی اطرافش متصل شده و یک لایه سست پپتیدوگلیکان خارجی تشکیل شده است. کورتکس به وسیله پوشش پروتئینی شبه کراتینی احاطه می‌گردد که اسپور را محافظت می‌نماید. این فرآیند ۶ تا ۸ ساعت به طول می‌انجامد.

تبدیل اسپورها به حالت رویشی با از هم گسیختن پوشش خارجی در اثر فشار مکانیکی، pH، گرما و دیگر عوامل تحریک می‌شود. آب و یک ماده غذایی محرک (مانند آلانین) مورد نیاز است. این فرآیند حدود ۹۰ دقیقه طول می‌کشد. همین که مرحله رویشی شروع شد، اسپور آب جذب کرده و متورم می‌گردد. پوشش‌های خود را از دست داده و یک سلول رویشی جدید همانند سلول رویشی اصلی تولید می‌کند. به محض شروع مرحله رویشی پوشش اسپور، اسپور تضعیف شده و می‌تواند مانند سایر باکتری‌ها غیرفعال شود.



A:



شکل ۱۳-۱ اندوسپورها.

***A*: ساختار اسپور،**

***B*: اسپورزایی یا فرآیند تشکیل اسپور**

فصل دوم
متابولیسم و رشد باکتری‌ها، ژنتیک باکتری ها

اهداف فصل

دانشجویان با مطالعه این فصل قادر خواهند بود:

- مسیرهای متابولیکی مورد استفاده باکتریها را شرح دهند.
- روش های بیوسنتزی باکتریایی را ذکر نمایند.
- مفهوم رشد باکتریایی و روش های سنجش آنرا توضیح دهند.
- چگونگی سنتز، انواع آسیب ها و روشهای ترمیم DNA باکتری را شرح دهند.
- روشهای تبادل ژنی در باکتریها را بطور کامل توضیح دهند.
- به کلیات مهندسی ژنتیک اشاره کنند.

نیازمندیهای متابولیک

باکتری برای رشد به منبع انرژی، مواد خام برای ساختن پروتئین‌ها، اندامک‌ها و غشایی که ساختار و ماشین بیوسنتزی سلول را شکل می‌دهد نیازمند است. باکتری ها می بایست اسیدهای آمینه، کربوهیدرات‌ها و لیپیدها را که به عنوان بلوک‌های ساختمانی سلول هستند را به دست آورده و یا آن‌ها را بسازند. حداقل موارد مورد نیاز برای رشد شامل یک منبع کربن،یک منبع نیتروژن، منبع انرژی، آب و یون‌های مختلف می‌باشند. اجزای ضروری و نقش آن‌ها در جدول ۱-۲ فهرست شده است. آهن عنصر مهمی است بطوریکه بسیاری از باکتری‌ها پروتئین‌های مخصوصی (سیدروفور) برای جذب آهن از محلول‌های رقیق ترشح می‌کنند. اگرچه اکسیژن برای میزبان انسانی ضروری است؛ ولی برای بسیاری از باکتری‌ها سم محسوب می‌شود. برخی از ارگانیسم‌ها از جمله کلستریدیوم پرفرنجنس (عامل گانگرن گازی) در حضور اکسیژن قادر به رشد نمی‌باشند. این‌گونه باکتری‌ها را به عنوان *بی‌هوازی اجباری* می‌شناسند. دیگر ارگانیسم‌ها مانند مایکوباکتریوم توبرکلوزیس (عامل سل) به اکسیژن مولکولی برای رشد نیاز داشته و بنابراین هوازی اجباری نامیده می‌شوند. بعضی از باکتری‌ها نیز هم در حضور اکسیژن و هم در فقدان آن رشد می‌کنند، این باکتری‌ها به عنوان باکتری‌های *بی‌هوازی اختیاری* شناخته شده‌اند. برخی از باکتری‌ها (کموتروف‌ها) انرژی خود را مستقیماً از اکسیداسیون یون‌های فلزی مانند آهن به دست می‌آورند. بعضی دیگر مانند جلبک‌های سبز ـ آبی توانایی فتوسنتز دارند. باکتری‌های پاتوژن انرژی خود را به وسیله متابولیسم قندها، چربی‌ها و پروتئین‌ها به دست می‌آورند.

برخی باکتری‌ها مانند سویه‌های مشخصی از اشرشیاکلی قادرند تمام اسیدهای آمینه، نوکلئوتیدها، لیپیدها و کربوهیدرات‌های لازم برای رشد و تقسیم خود را بسازند به شرطی که مواد غذایی غیرآلی همراه با منبع کربن مانند گلوکز برای آنها مهیا باشد (جدول ۱- ۲). از طرف دیگر باکتری‌هایی مانند عامل مولد سیفیلیس(*تریپونماپالیدوم)* احتیاجات رشدی بسیار پیچیده‌ای دارند. احتیاجات رشد و محصولات فرعی متابولیک، ممکن است به عنوان یک شاخص در طبقه‌بندی باکتری‌های مختلف استفاده شوند. آن‌هایی که جهت کسب انرژی و منبع کربن خود، به مواد شیمیایی غیرآلی متکی هستند به عنوان اتوتروف یا لیتوتروف شناخته می‌شوند. در حالی که بسیاری از باکتری‌ها و سلول‌های حیوانی که به منبع کربن آلی نیاز دارند به عنوان هتروتروف یا ارگانوتروف شناخته می‌شوند.

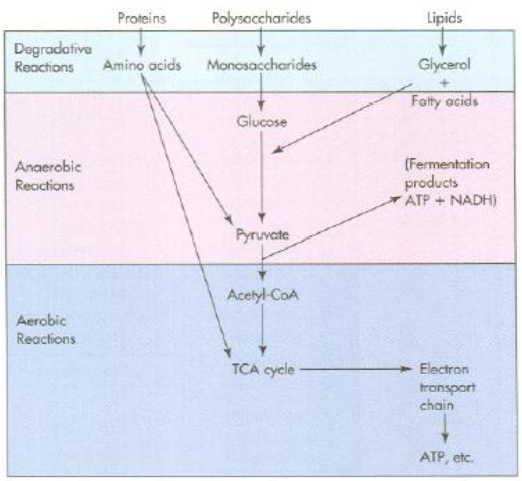
متابولیسم و تبدیل انرژی

همه سلول‌ها به ذخیره ثابت انرژی برای زنده ماندن نیاز دارند. این انرژی که عموماً به شکل ATP است از شکستن کنترل شده ترکیبات آلی مختلف (کربوهیدرات، لیپید وپروتئین)به دست می‌آید. این فرآیند شکستن و تبدیل سوبسترا به انرژی قابل استفاده، *کاتابولیسم* نام دارد. انرژی تولید شده ممکن است بعد در سنتز اجزای سلولی (دیواره سلولی، پروتئین‌ها، اسیدهای چرب و اسید نوکلئیک) استفاده شود. این فرآیند *آنابولیسم* نام دارد. این دو فرآیند به هم وابسته‌بوده و به عنوان *متابولیسم حدواسط* شناخته می‌شوند. فرآیندهای متابولیک عموماً با هیدرولیز ماکرومولکول‌ها به وسیله آنزیم‌های مخصوص یا اگزوآنزیمها در محیط خارج سلولی آغاز می‌شوند (شکل ۱-۲). مولکول‌های زیرواحدی کوچک (مونوساکاریدها، پپتیدهای کوتاه و اسیدهای چرب) از طریق مکانیسم‌های انتقال فعال یا غیرفعال، از میان غشاهای سلولی به داخل سیتوپلاسم انتقال می‌یابند.

ممکن است برای کمک به تغلیظ متابولیت‌های محیط از حامل‌های مخصوص یا پروتئین‌های انتقال‌دهنده غشایی استفاده شود. متابولیت‌ها بیشتر به یک ماده واسط عمومی یعنی اسیدپیرورویک تبدیل می‌شوند. برای تولید انرژی یا سنتز کربوهیدرات‌ها، اسیدهای آمینه، لیپیدها و اسیدهای نوکلئیک جدید، ممکن است کربن‌ها از اسید پیرورویک جدا شوند.

جدول ۱-۲ عناصر ضروری، منابع و عملکرد آنها در پروکاریوت‌ها

عنصر	منبع	عملکرد در متابولیسم
عناصر ضروری اصلی		
کربن	ترکیبات آلی، CO_2	ترکیبات اصلی مواد سلولی
اکسیژن	O_2 ، H_2O ، ترکیبات آلی	
هیدروژن	H_2 ، H_2O ، ترکیبات آلی	
نیتروژن	NH_4^+ ، NO_3^- ، N_2 ، ترکیبات آلی	
گوگرد	SO_4^{2-} ، HS^- ، S° ، ترکیبات آلی گوگرد	از اجزای اسیدهای آمینه گوگرددار مانند سیستئین، متیونین، تیامین پیروفسفات، کوآنزیم A، بیوتین و آلفالیپوئیک اسید
فسفر	HPO_4^{2-}	از اجزای اسیدهای نوکلئیک، فسفولیپیدها، نوکلئوتیدها
پتاسیم	K^+	کوفاکتور (پیرووات کیناز)،کاتیون غیرآلی اصلی
منیزیم	Mg^{2+}	کوفاکتور بسیاری از آنزیم‌ها (کیناز)، از اجزای دیواره سلولی، غشاء و ریبوزوم
کلسیم	Ca^{2+}	از اجزای اگزوآنزیم‌ها (آمیلازها، پروتئازها) و دیواره سلولی، جزء اصلی اندوسپور به صورت کلسیم دی پی کولینات
آهن	Fe^{2+} ، Fe^{3+}	موجود در سیتوکروم‌ها، فرودوکسین‌ها و سایر پروتئین‌های آهن ـ سولفور، کوفاکتور (دهیدراتازها)
سدیم	Na^+	انتقال
کلر	Cl^-	آنیون غیرآلی
عناصر ضروری فرعی		
روی	Zn^{2+}	از اجزای آنزیم‌های الکل دهیدروژناز، آلکالن فسفاتاز، آلدولاز، RNA و DNA پلیمراز
منگنز	Mn^{2+}	موجود در سوپراکسیددیسموتاز، کوفاکتور آنزیم PEP کربوکسی



شکل ۱-۲ کاتابولیسم پروتئین‌ها، پلی‌ساکاریدها و لیپیدها که منجر به تولید گلوکز، پیرووات، یا مواد حدواسط چرخه تری کربوکسیلیک (*TCA*) می‌شود و سرانجام انرژی به صورت *ATP* یا شکل احیاء شده نیکوتین آمید آدنین دی‌نوکلئوتید (*NADH*) تشکیل می‌گردد.

		کیناز، ایزوسیترات سنتتاز
مولیبدن	MoO_4^{2-}	موجود در نیترات ردوکتاز، نیتروژناز، گزانتین دهیدروژناز و فورمات دهیدروژناز
سلنیوم	SeO_3^{2-}	یکی از اجزای گلیسین ردوکتاز و فورمات دهیدروژناز
کبالت	CO^{2+}	عنصر مورد نیاز در کوآنزیم آنزیمهای حاوی B_{12} (گلوتاماز موتاز، متیل مالونیل کوآنزیم A موتاز)
مس	Cu^{2+}	موجود در سیتوکروم اکسیداز و نیتریت ردوکتاز
نیکل	Ni^{2+}	موجود در اوره‌آز، هیدروژناز و فاکتور F_{430}
تنگستن	WO_4^{2-}	موجود در برخی فورمات دهیدروژنازها

متابولیسم گلوکز

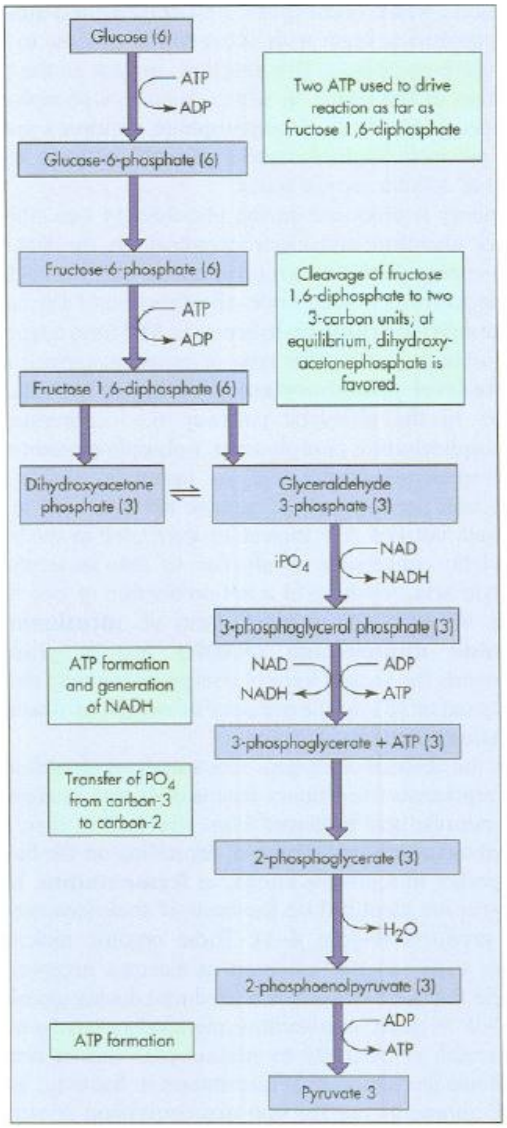
این بخش در واقع مروری بر مسیرهای متابولیزه کردن کربوهیدراتهایی مانند گلوکز برای تولید انرژی یا دیگر ترکیبات قابل استفاده است. به جای آزاد کردن تمام انرژی مولکول به صورت گرما، باکتری‌ها گلوکز را در مراحل مجزا می‌شکنند تا انرژی به شکل قابل استفاده به دست آید. باکتری‌ها می‌توانند از طریق تخمیر یا تنفس بی‌هوازی (هر دو در غیاب اکسیژن صورت می‌گیرد) و یا تنفس هوازی از گلوکز انرژی تولید کنند. برای بحث بر روی متابولیسم دیگر ترکیبات آلی شامل پروتئین‌ها و لیپیدها به کتاب‌های مرجع بیوشیمی مراجعه نمایید.

مسیر امبدن میرهوف پارناس

باکتری‌ها از گلوکز در سه مسیر کاتابولیسم استفاده می‌کنند. از میان این سه راه، متداول‌ترین مسیر، *گلیکولیز* یا امبدن میرهوف پارناس(*EMP*-Embden Meyerhof Parnas) است (شکل ۲-۲). این راه، اولین انتخاب باکتری و سلول‌های یوکاریوت در تبدیل گلوکز به پیرووات بوده و مرکز سایر مسیرهای متابولیک سلول است. این واکنش که در *شرایط هوازی* و *بی‌هوازی* رخ می‌دهد با فعال‌سازی گلوکز به فرم گلوکز ۶- فسفات آغاز می‌شود. این واکنش و واکنش تبدیل فروکتوز ۶- فسفات به فروکتوز ۱ و ۶ دی‌فسفات، به ازای هر مول گلوکز به ۱ مول *ATP* نیاز دارد. انرژی در طی گلیکولیز به دو شکل شیمیایی و الکتروشیمیایی تولید می‌شود.

در فرم شیمیایی به کمک آنزیم مناسب (*کیناز*) از گروه فسفات پرانرژی برای تولید *ATP* از *ADP* استفاده می‌شود. این نوع واکنش به اصطلاح *فسفریلاسیون در سطح سوبسترا* نام دارد که در دو نقطه متفاوت از مسیر گلیکولیز روی می‌دهد (در تبدیل ۳-فسفوگلیسرول فسفات به ۳- فسفوگلیسرات و ۲ فسفوانول پیرویک اسید به پیروات). در این روش چهار مولکول *ATP* به ازای هر مولکول گلوکز تولید می‌شود.

دو مولکول *ATP* در واکنشهای اولیه مصرف می‌شود و از تبدیل گلیکولیتیک گلوکز به دو مولکول اسید پیرویک، در کل دو مولکول *ATP* بدست می آید. فرم احیا شده *نیکوتینامید آدنین دی‌نوکلئوتید* (*NADH*) (نوع دوم انرژی) ممکن است بعداً در حضور اکسیژن به وسیله یک سری واکنش‌های اکسیداسیون به *ATP* تبدیل شود. در غیاب اکسیژن، فسفریلاسیون در سطح سوبسترا نقش اولیه را در تولید انرژی ایفا می‌کند. بسته به نوع و گونه باکتری اسید پیرویک تولید شده در گلیکولیز بعداً به محصولات نهایی مختلفی تبدیل می‌شود که این روند به عنوان تخمیر شناخته می‌شوند. بسیاری از باکتری‌ها براساس محصول نهایی تخمیر به وسیله کروماتوگرافی گازی تشخیص داده می‌شوند(شکل ۳-۲). به جای اکسیژن، مولکول‌های آلی(حاصل از مسیر گلیکولیز) به عنوان گیرنده نهایی مورد استفاده قرار می‌گیرند. در مخمرها در نتیجه تخمیر، پیرووات به اتانل تبدیل می‌شود. تخمیر الکلی در باکتری‌ها معمول نیست. سایر باکتری‌ها راه‌های تخمیری پیچیده‌تری برای تولید اسیدهای مختلف، الکل‌ها و اغلب گازها (که بسیاری از آن‌ها بوی بسیار بدی دارند) استفاده می‌کنند.

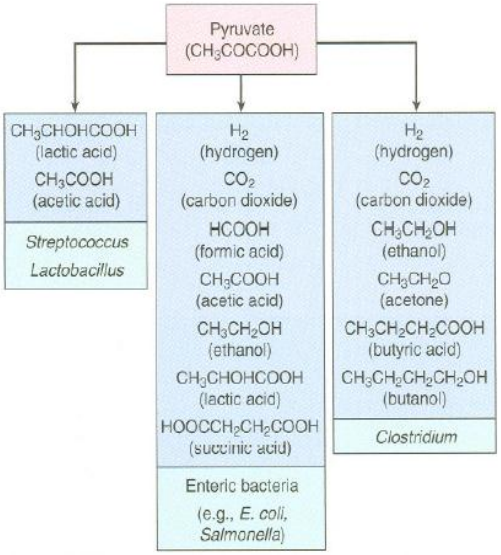


شکل ۲-۲ مسیر گلیکولیتیک امبدن میرهوف پارناس (*EMP*) منجر به تبدیل گلوکز به پیرووات می‌شود.

گلوکز + $2NAD+2Pi+2ADP \leftarrow$

پیرووات$2+2H^{+}+2NADH+4ATP$

فلش‌های دوجهتی نشان دهنده این مسئله است که 2 مول به ازای هر مولکول گلوکز تولید می‌گردند. *ADP*= آدنوزین دی‌فسفات، ipO_4= فسفات غیرآلی، *Pi*= فسفات، *ATP*= آدنوزین تری‌فسفات، *NAD*= نیکوتینامید آدنین دی نوکلئوتید، *NADH*= شکل احیاء شده *NAD*.

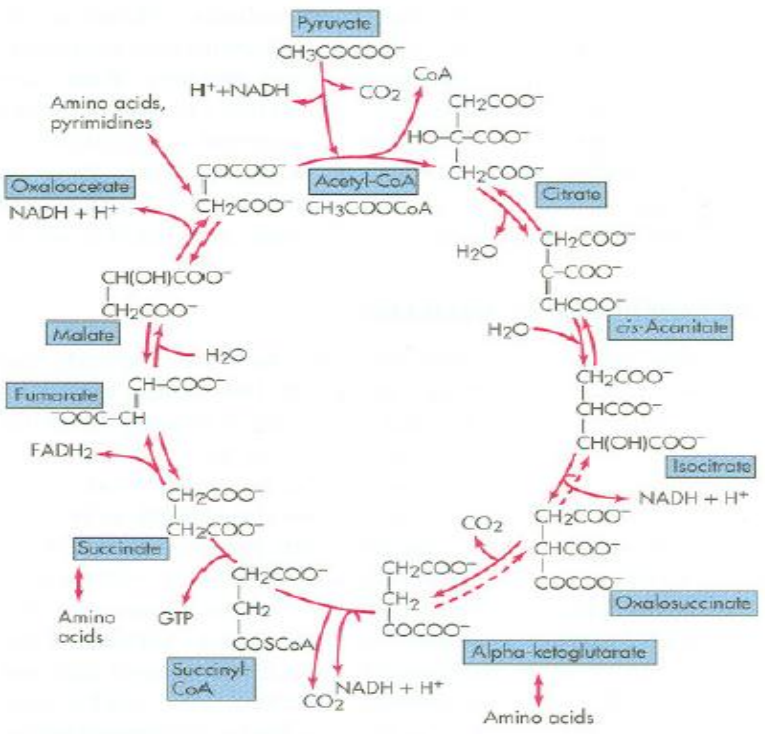


شکل ۳-۲ تخمیر پیرووات از طریق میکروارگانیسم‌های مختلف منجر به تولید فرآورده‌های نهایی مختلفی می‌شود. آزمایشگاه بالینی از این مسیرها و فرآورده‌های نهایی آن‌ها برای شناسایی باکتری‌ها استفاده می‌کند.

چرخه تری‌کربوکسیلیک اسید (*TCA*)

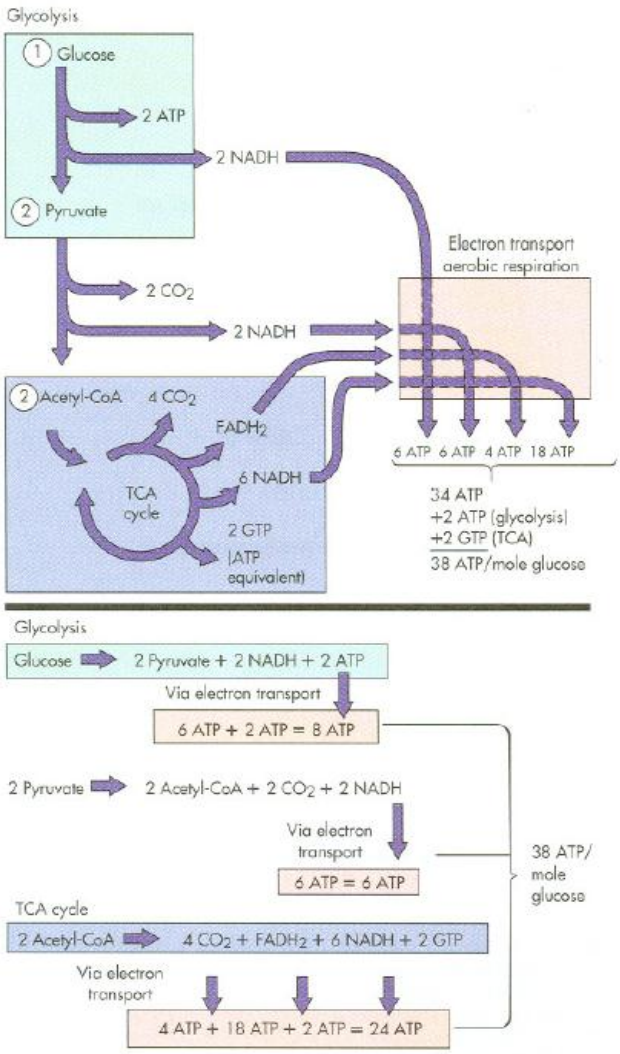
در حضور اکسیژن، اسید پیرویک حاصل از گلیکولیز به علاوه متابولیسم سایر سوبستراها، به طور کامل با استفاده از چرخه تری‌کربوکسیلیک اسید (*TCA*) به آب و CO_2 اکسید شده که تولید انرژی مازاد می‌کند (شکل ۴-۲). این چرخه با دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو (آزاد کردن CO_2) پیرووات و تبدیل آن به ترکیب حدواسط پرانرژی بنام استیل کوآنزیم *A* (استیل CoA) آغاز می‌شود. این واکنش همچنین منجر به تولید *NADH* می‌شود. دو کربن باقی مانده حاصل از پیرووات به شکل استیل *CoA* وارد چرخه *TCA* شده و در ترکیب با اگزالواستات، سیترات را به‌وجود می‌آورد. با اتصال یکسری واکنش‌های اکسیداتیو آبشاری، سیترات دوباره به اگزالواستات تبدیل می‌شود که با تولید فرآورده‌های زیر همراه است: ۲ مول CO_2 ، ۳ مول *NADH* ، ۱ مول فلاوین آدنین دی‌نوکلئوتید ($FADH_2$) و ۱ مول گوانوزین تری‌فسفات (*GTP*). *GTP* از طریق فسفریلاسیون در سطح سوبسترا در یک واکنش تبدیل سوکسینیل *CoA* به سوکسینات حاصل می‌شود.

چرخه TCA به ارگانیسم این اجازه را می‌دهد که انرژی بیشتری را به ازای هر مولکول گلوکز تولید کند. علاوه بر GTP تولید شده به وسیله فسفریلاسیون در سطح سوبسترا، $NADH$ و $FADH_2$ نیز ممکن است وارد زنجیره انتقال الکترون شوند. در این زنجیره انتقال الکترون‌ها به وسیله $NADH$ یا $FADH_2$ در یک‌سری واکنش‌های پی‌درپی و از میان جفت‌های دهنده ـ پذیرنده انتقال می‌یابند و سرانجام به اکسیژن می‌رسند. در نتیجه این روند که به عنوان *تنفس هوازی* شناخته می‌شود ۳ مول ATP به ازای هر مول $NADH$ و ۲ مول ATP به ازای هر مول $FADH_2$ تولید می‌شود. برخی باکتری‌ها می‌توانند از سایر ترکیبات غیر از اکسیژن (مانند NO^{3-} ، SO_4^{-2} و CO_2) به عنوان گیرنده نهایی الکترون در طی *تنفس بی‌هوازی* استفاده کنند. اگرچه این راه (تنفس بی‌هوازی) نسبت به تخمیر که در آن از مولکول‌های الکترون استفاده می‌شود کارآمدتر است ولی نسبت به تنفس هوازی کارایی کمتری دارد، چرا که ATP کمتری تولید می‌شود.



شکل ۴-۲ چرخه تری‌کربوکسیلیک اسید در شرایط هوازی روی می‌دهد و یک چرخه آمفی بولیک است. پیش‌سازهای سنتز اسیدهای آمینه و نوکلئوتیدها نیز نمایش داده شده‌اند. CoA= کوآنزیم A ، GTP= گوانوزین تری‌فسفات، $FADH_2$= فلاوین آدنین دی‌نوکلئوتید

ارگانیسم‌های بی‌هوازی، مسیرانتقال هوازی الکترون و چرخه TCA را ندارند، بنابراین کارآیی آن‌ها در تولید انرژی از ارگانیسم‌های هوازی کمتر است. در تخمیر ۲ مولکول ATP به ازای گلیکولیز هر مولکول گلوکز تولید می‌شود در حالی که در متابولیسم هوازی ۱۹برابر بیشتر انرژی از همین مواد اولیه تولید می‌شود (۳۸ مولکول ATP) و بوی حاصل از آن نیز کمتر است (شکل ۵-۲).



شکل ۵-۲ متابولیسم هوازی گلوکز

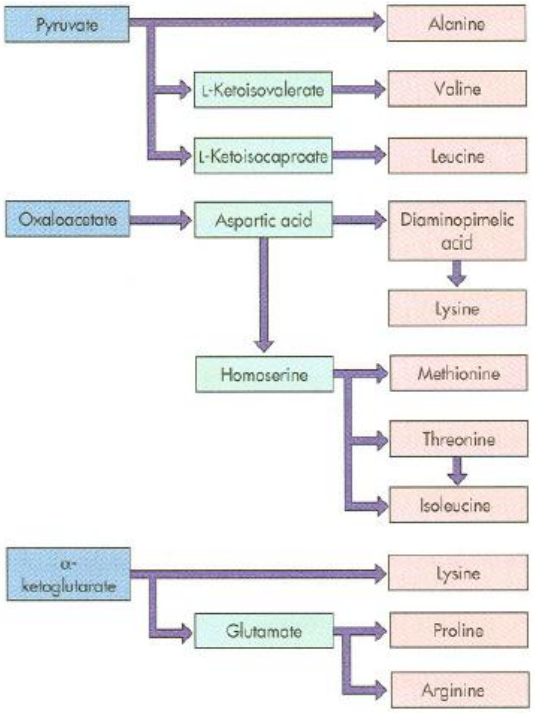
علاوه بر ایجاد ATP از گلوکز و سایر کربوهیدرات‌ها، چرخه TCA به عنوان راهی برای خارج کردن کربن از لیپیدها (به صورت استیل CoA) نقش دارد. این چرخه شامل چندین نقطه است که اسیدهای آمینه دآمینه شده ممکن است از آن نقاط وارد شوند (شکل ۴-۲). برای مثال دآمیناسیون اسیدگلوتامیک، آلفاکتوگلوتارات می‌دهد در حالی که از دآمیناسیون آسپارتیک اسید، اگزالواستات به وجود می‌آید که هر دوی آن‌ها از مواد حدواسط TCA هستند. بنابراین TCA نقش‌های زیر را ایفا می‌کند:

۱. مکانیسم اصلی تولید ATP است.

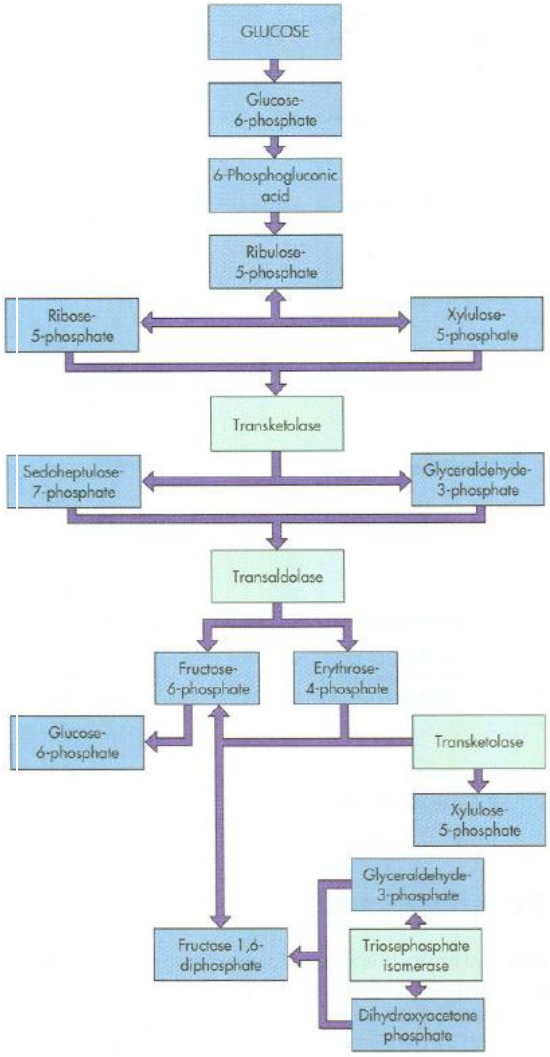
۲. به عنوان راه نهایی برای اکسیداسیون کامل اسیدهای آمینه، اسیدهای چرب و کربوهیدرات‌ها نقش ایفا می‌کند.

۳. مواد واسطه کلیدی (مانند α-کتوگلوتارات، پیروات، اگزالواستات) برای سنتز نهایی اسیدهای آمینه، لیپیدها، پورین‌ها و پیریمیدین‌ها تولید می‌شود (شکل ۶-۴).

به دلیل دو نقش اخیر به TCA، چرخه آمفی بولیک گویند(زیرا هم نقش آنابولیک و هم نقش کاتابولیک دارد).



شکل ۶-۲ مثال‌هایی از اسیدهای آمینه مشتق شده از واسطه‌های چرخه تری‌کربوکسیلیک اسید



شکل ۷-۲ چرخه پنتوزفسفات یا هگزوزمنوفسفات. آنزیم‌های ترانس کتولاز و ترانس آلدولاز در مرکز فعالیت چرخه قرار دارند.

مسیر پنتوز فسفات

مسیر نهایی متابولیسم گلوکز به نام مسیر پنتوزفسفات یا شنت هگزوزمونوفسفات شناخته می شود (شکل ۷-۲). نقش این مسیر فراهم کردن پیش‌سازها و قدرت احیاء کنندگی به شکل نیکوتینامید آدنین دی‌نوکلئوتید فسفات (*NADPH*) است که در طی بیوسنتز استفاده می‌شود. ریبولوز ۵- فسفات ممکن است به ریبوز ۵- فسفات (پیش‌ساز در بیوسنتز نوکلئوتیدها) تبدیل شود و یا از سوی دیگر به گزیلولوز ۵- فسفات تبدیل گردد. در واکنش‌های باقیمانده مسیر با استفاده از آنزیم‌هایی که به عنوان ترانس کتولازها و ترانس آلدولازها شناخته می‌شوند، قندهایی تولید می‌گردد که ممکن است به‌عنوان پیش‌سازهای بیوسنتزی ایفای نقش کنند و یا برای استفاده در تولید انرژی، به مسیر گلیکولیز تغییر جهت دهند.

بیوسنتز

به این ترتیب ما درباره راه‌های کاتابولیک اولیه سلول باکتری بحث کردیم، راه‌هایی که در نتیجه آن‌ها *ATP*، *NADH*، *NADPH* و مواد واسطه شیمیایی مختلف تولید می‌شوند. این تولیدات ممکن است برای سنتز اجزای تشکیل دهنده سلول (مانند پپتیدوگلیکان، لیپوپلی‌ساکارید، پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک) استفاده شوند. بخش‌های بعدی سنتز ماکرومولکول‌ها را از زیرواحدهای ترکیبی توضیح می‌دهند.

سنتز اسیدنوکلئیک

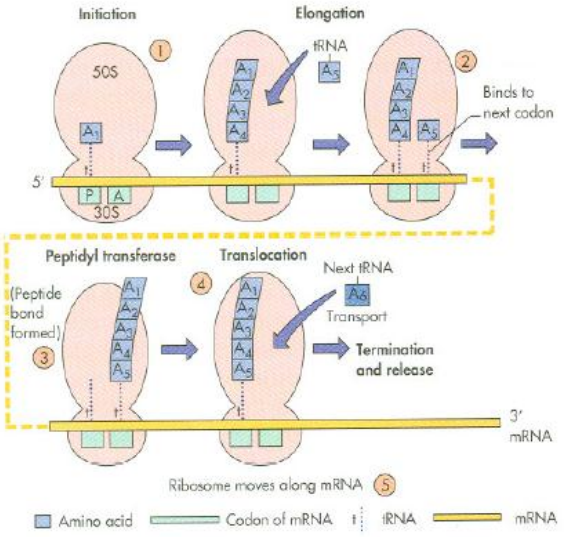
همانگونه که قبلاً گفته شد نوکلئوتیدها نه تنها به عنوان اجزای تشکیل‌دهنده *DNA* و *RNA* نقش دارند، بلکه قطعاً در واکنش‌های بیوشیمیایی سلول در حال رشد به عنوان فعال کننده پیش‌سازها در سنتز پلی‌ساکاریدهایی چون لیپوپلی‌ساکارید و پپتیدوگلیکان دخالت می‌کنند. به علاوه نوکلئوتیدها به عنوان یک شکل قابل استفاده انرژی متابولیکی ایفای نقش می‌کنند. سنتز نوکلئوتیدهای پورین (آدنوزین منوفسفات و گوانوزین منوفسفات) با تولید ریبوز ۵- فسفات یک محصول شنت پنتوزمنوفسفات آغاز می‌گردد. سپس حلقه پورین طی دو چرخه، مرحله به مرحله بر روی بخش قند فسفاته ساخته می‌شود. فرآورده‌های حاصل از این واکنش‌ها، نوکلئوتید پورین و اینوزین منوفسفات است که بعداً به گوانوزین یا آدنوزین منوفسفات تبدیل می‌شود. در عوض نوکلئوتیدهای پیریمیدین از طریق سنتز پیریمیدین، اوروتات و با اتصال ریبوزفسفات به آن و تشکیل اوروتیدین منوفسفات ایجاد می‌شوند. داکسی نوکلئوتیدهای متناسب که در *DNA* استفاده می‌شوند از طریق احیای مستقیم اتم کربن شماره ۲ قند ریبونوکلئوتید سنتز می‌شوند. تولید تیمین که نوکلئوتید منحصربه فرد *DNA* است نیازمند راه تتراهیدروفولات است که به عنوان هدف آنتی‌بیوتیکی مطرح است.

رونویسی

اطلاعات موجود در حافظه ژنتیکی *DNA*، به شکل *RNA* پیامبر برای ترجمه پروتئین رونویسی می‌شود. سنتز *RNA* مشابه همانندسازی *DNA* با کمک *RNA پلیمراز وابسته به DNA* روی می‌دهد. این روند هنگامی آغاز می‌شود که *فاکتور سیگما* توالی خاصی از نوکلئوتیدها را روی *DNA* (پروموتور) شناسایی نموده و محکم به این مکان وصل شود. فاکتورهای سیگما برای آماده کردن محل اتصال برای *RNA* پلیمرازها به این پروموتورها اتصال می‌یابند. باکتری‌ها فاکتورهای سیگمای متعددی برای شرایط خاصی مانند شوک حرارتی، گرسنگی، متابولیسم مخصوص نیتروژن یا اسپورسازی دارند. همین که پلیمراز به محل مناسب برای *DNA* اتصال یافت، سنتز *RNA* با اضافه شدن ریبونوکلئوتیدهای مکمل ردیف *DNA* به طور پی‌درپی انجام می‌شود. وقتی یک ژن یا گروهی از ژن‌ها (*اوپرون*) رونویسی شدند، *RNA* پلیمراز با دخالت علایم داخلی *DNA* از *DNA* جدا می‌شود. *RNA* پلیمراز وابسته به *DNA* ی باکتریایی به وسیله ریفامپین که یک آنتی‌بیوتیک مؤثر در درمان سل است مهار می‌شود. *RNA* ناقل یا *tRNA* که در سنتز پروتئین استفاده می‌شود و *RNA* ی‌ریبوزومی یا *tRNA* که ریبوزوم تشکیل می‌دهد نیز از روی *DNA* رونویسی می‌شوند.

ترجمه

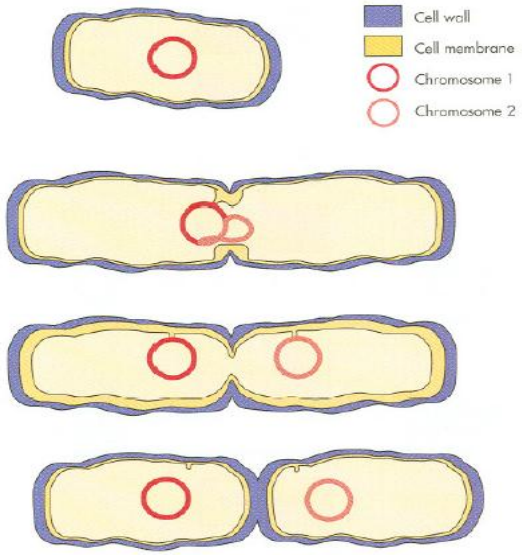
ترجمه روندی است که به وسیله آن *کد ژنتیکی* به شکل *mRNA* به توالی اسیدهای آمینه تبدیل شده و پروتئین به وجود می‌آید. به منظور ترجمه به توالی نوکلئوتیدی، *mRNA* به گروه‌های نوکلئوتیدی پی‌درپی سه‌تایی تقسیم می‌شوند. هر سری نوکلئوتیدهای سه‌تایی به نام کدون معروفند که اسیدآمینه خاصی را رمزگذاری می‌کنند. از آنجا که چهار نوکلئوتید مختلف وجود دارد ایجاد 4^3 معادل ۶۴ حالت از ترکیبات سه‌تایی ممکن می‌باشد که هر کدام فقط یک علامت اسیدآمینه (یا یک علامت پایانی) را رمزگذاری می‌کنند. به هرحال به علت اینکه تنها ۲۰ نوع اسیدآمینه وجود دارد این است که هر کدام از آن‌ها ممکن است به وسیله چندین کدون‌سه‌تایی رمزگذاری شوند. این حالت تنوع کد ژنتیکی شناخته می‌شود. هر *tRNA* شامل یک توالی نوکلئوتید سه‌تایی مکمل یکی از توالی‌های کدون است. این توالی *tRNA* به نام آنتی‌کدون معروف است که به کدون *mRNA* اتصال یافته و اجازه جفت شدن را می‌دهد. درست نزدیک انتهای دیگر *tRNA*، یک اسیدآمینه قرار دارد. روند سنتز پروتئین با اتصال زیرواحد۳۰S ریبوزومی و یک *tRNA* آغاز کننده شروع می‌شود که به آن کمپلکس آغازی نیز گفته می‌شود. زیرواحد۵۰S ریبوزومی به کمپلکس آغازی بر روی *mRNA* اتصال می‌یابد. ریبوزوم شامل دو محل اتصال برای *tRNA* است یکی مکان *A* (آمینو آسیل) و دیگری مکان *P* (پپتیدیل). گروه آمین اسید آمینه در مکان *A* یک اتصال پپتیدی با گروه کربوکسیل اسید آمینه واقع در مکان *P* را ایجاد می‌کند که به این واکنش ترانس پپتیداسیون گویند. این روند به *tRNA* ی موجود در مکان *P* که فاقد اسید آمینه است اجازه رها شدن از ریبوزوم را می‌دهد. ریبوزوم، دقیقاً سه نوکلئوتید در طول *mRNA* جلو می‌رود. به این وسیله *tRNA* همراه با پپتید در مکان *P* جابه‌جا می‌شود و کدون بعدی به مکان *A* می‌آید. *tRNA* شارژ شده (واجد اسید آمینه مناسب) به مکان *A* می‌رود و سپس این روند تکرار می‌شود. ترجمه تا زمانی ادامه می‌یابد که به کدون پایانی برسد(شکل ۸-۲). این سه کدون با هیچ *tRNA* یی سازگاری ندارند. در این زمان پروتئین در سیتوپلاسم آزاد می‌شود و کمپلکس ترجمه ممکن است از همه پاشیده شود و یا ریبوزوم به کدون آغازی دیگر حرکت کند و ساخت یک پروتئین جدید را آغاز نماید. ریبوزوم ۸۰S یوکاریوتی نمی‌تواند ساخت پروتئین جدید را تا زمانی که هنوز به *mRNA* چسبیده آغاز نماید. روند پروتئین‌سازی توسط ریبوزوم ۷۰S به عنوان هدف مهم در عمل ضدمیکروبی است. آمینوگلیکوزیدها (مانند استرپتومایسین و جنتامایسین) و تتراسیکلین‌ها با اتصال به زیرواحد کوچک ریبوزوم عمل کرده و نقش طبیعی ریبوزوم را مهار می‌کنند. گروه ماکرولید و لینکوزامید (مانند اریترومایسین و کلیندامایسین) با اتصال به زیرواحد بزرگ عمل می‌کنند.



شکل ۸-۲ سنتز پروتئین باکتریایی.
(۱) اتصال زیرواحدS ۳۰ به *mRNA* همراه با *tRNA* فرمیل متیونین در کدون شروع *AUG* موجب مونتاژ ریبوزومS۷۰ می‌شود. *tRNA* بعدی به همراه فرمیل متیونین (*fmet-tRNA*) به مکان پپتیدیل متصل می‌شود.
(۲) *tRNA* بعدی به کدون خود در مکان *A* متصل می‌شود و زنجیره پپتیدی در حال رشد را می‌پذیرد.
(۳) و (۴) قبل از ترانس لوکاسیون به مکان پپتیدیل.
(۵) فرآیند تا رسیدن به کدون ختم تکرار شده و نهایتاً پروتئین آزاد می‌شود.

رشد باکتریایی

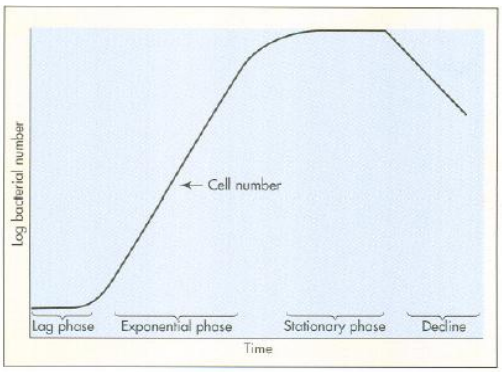
در طی تکثیر باکتری دو سلول دختر تولید می‌شود. برای اینکه رشد صورت گیرد باید متابولیت‌های کافی برای حمایت از سنتز اجزای باکتریایی و خصوصاً نوکلئوتیدها برای سنتز *DNA* وجود داشته باشد. آبشاری از وقایع منظم (سنتز پروتئین‌های کلیدی و *RNA*) در چرخه تکثیر روی می‌دهد. در صورت آغاز تکثیر، سنتز *DNA* باید کامل گردد حتی اگر همه مواد غذایی محیط حذف شود. تکثیر کروموزومی در غشاء آغاز شده و هر کروموزوم دختر به یک پروتئین متفاوت از غشاء متصل می‌ماند. در برخی سلول‌ها *DNA* به مزوزوم متصل است. هنگامی که غشای باکتری رشد می‌کند، کروموزوم‌های دختری کنار کشیده می‌شوند. با شروع همانندسازی کروموزوم، روند تقسیم سلول نیز آغاز می‌شود که می‌تواند با شروع شکل‌گیری دیواره بین دو سلول دختر خاتمه یابد (شکل ۹-۲). شروع روند تکثیر جدید ممکن است قبل از تکمیل تکثیر کروموزوم و تقسیم سلولی قبلی روی دهد. کاهش متابولیت‌ها با ساخت محصولات سمی (مانند اتانل) و هشداردهنده‌های شیمیایی که موجب توقف سنتز می‌شوند، آغاز می‌گردد. اما بروز تخریب همچنان ادامه می‌یابد. با وجود اثر زیان‌آور بر روی سلول، برخی ریبوزوم‌ها به پیش‌سازهای داکسی ریبونوکلئوتید تجزیه می‌شوند. پروتئین‌ها و پپتیدوگلیکان به متابولیت تبدیل گشته و سلول چروکیده می‌شود. ممکن است شکل‌گیری دیواره آغاز شود ولی تقسیم سلولی روی ندهد. برخی سلول‌ها می‌میرند. علائم مشابهی ممکن است اسپورسازی را آغاز کنند.



شکل ۹-۲ تقسیم سلول باکتری. همانندسازی نیازمند پیشرفت دیواره سلولی، همانندسازی کروموزوم و تشکیل تیغه میانی است. اتصال غشایی *DNA* ، هر رشته دختری را به سلول جدید می‌کشاند.

دینامیک جمعیت

هنگامی که باکتری‌ها به محیطی اضافه می‌شوند، قبل از آن که شروع به تقسیم نمایند مدتی زمان لازم است تا به محیط جدید عادت کنند، (شکل ۱۰-۲). این فاصله زمانی به نام *Lag phase* یا *فاز تأخیری* رشد معروف است. باکتری‌ها در زمان دو برابر شدن (برای هر گونه اختصاصی است) رشد می‌کنند و تقسیم می‌شوند. با توجه به شرایطی که در طی فاز رشد لگاریتمی وجود دارد، در طی *فاز رشد لگاریتمی* تعداد باکتری‌ها به ۲^n افزایش می‌یابد. n تعداد تقسیم‌هاست. وقتی محیط کشت از متابولیت‌ها خالی می‌شود و یا ترکیبات سمی ساخته می‌شوند، رشد باکتری‌ها متوقف شده و وارد *فاز سکون* می‌گردند.

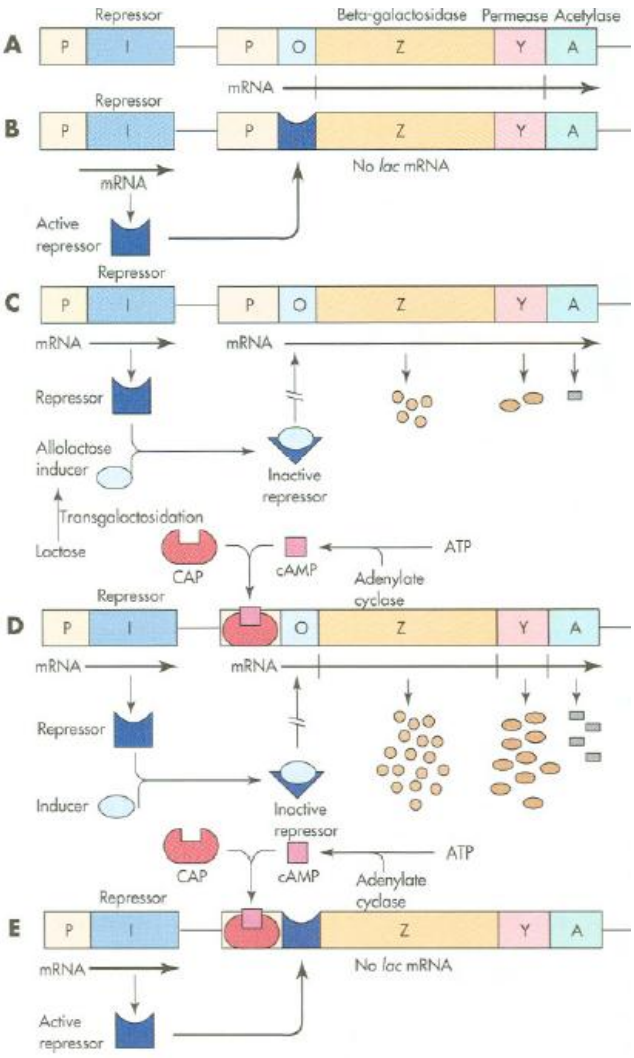


شکل ۱۰-۲ مراحل رشد باکتری با تلقیح سلول‌ها در فاز رکود یا تاخیری

DNA : ماده ژنتیکی

ماده ژنتیکی باکتری‌ها مجموعه‌ای از ژن‌هاست که یا بر روی کروموزوم قرار دارند و یا به‌صورت عناصر خارج کروموزومی هستند. کروموزوم باکتری‌ها از چند جهت با کروموزوم انسان فرق دارد. به طور مثال کروموزوم یک باکتری مانند *اشرشیاکلی* به صورت منفرد، دورشته‌ای و حلقوی است که تقریباً حاوی ۵ میلیون جفت باز (۵۰۰۰کیلوباز) بوده و طولی برابر با ۱/۳ میلی‌متر (یعنی حدود ۱۰۰۰برابر طول سلول باکتری) دارد. کروموزوم کوچکترین باکتری (مانند مایکوپلاسما) یک *چهارم* این اندازه است. در مقایسه با باکتری‌ها، انسان دارای ۲ نسخه از ۲۳ جفت کروموزوم است که در حدود $۲/۹\times۱۰^{۹}$ جفت باز به طول ۹۹۰ میلی‌متر دارد. ژنوم دارای اوپرن‌هایی است که از ژن ساخته شده‌اند. باکتری‌ها معمولاً فقط دارای یک نسخه از هر کروموزوم هستند(بنابراین هاپلوئید نامیده می‌شوند). به علت این‌که باکتری‌ها یک نسخه از کروموزوم دارند اثرات جهش در آن‌ها شدیدتر است. ضمناً ساختمان کروموزومی در باکتری‌ها توسط ساختارهای پلی‌آمینی مانند اسپرمین و اسپرمیدین حفظ می‌شوند که این اجزاء نقش هیستون ها در یوکاریوت‌ها را بازی می‌کنند. باکتری‌ها دارای *عناصر ژنتیکی خارج کروموزومی* مانند *پلاسمید* و *باکتریوفاژ* هستند که این اجزاء در اکثر موارد مستقل از کروموزوم باکتری عمل نموده و می‌توانند از سلولی به سلول دیگر منتقل شوند. ژن‌ها ترکیبی از نوکلئوتیدها هستند که عمل بیولوژیک خاصی دارند، به طور مثال ژن‌های ساختمانی وابسته به پروتئین (*سیسترون*ها که ژن‌های کدکننده یا رمزگذار هستند)، ژن‌های *RNA* ی ریبوزومی، مکان‌های شناسایی و اتصال برای سایر مولکول‌ها (پروموترها و اپراتورها). پروموترها و اپراتورها توالی‌های نوکلئوتیدی هستند که کنترل بیان ژن را به عهده دارند.

اوپران‌ها گروهی از یک یا چند ژن ساختمانی می باشند که از طریق یک پروموتر خاص بیان شده و به یک ترمیناتور (پایان دهنده رونویسی) ختم می‌شوند. بنابراین تمام ژن‌هایی که آنزیم‌های یک مسیر خاص را کد می‌کنند، می‌توانند به‌طور هماهنگ تنظیم شوند. اوپرون‌های حاوی چندین ژن ساختمانی به نام اوپرون‌های پلی‌سیسترون معروف هستند. به طور مثال اوپرون لاکتوز تمام ژن‌های لازم جهت متابولیسم لاکتوز و مکانیسم‌های لازم برای بیان ژن در حضور گالاکتوز (به عنوان محرک) و عدم بیان آن در حضور گلوکز را دارا هستند. اوپرون لاکتوز حاوی یک توالی بازدارنده، یک توالی پروموتر، ژن‌های ساختمانی مورد نیاز برای آنزیم‌های بتاگالاکتوزیداز، پرمئاز و همچنین استیلاز است (شکل ۱۱-۲).



شکل ۱۱-۲ *A*: اوپرون لاکتوز به صورت یک *mRNA* پلی‌سیسترون از پروموتر (*P*) رونویسی می‌شود و به سه پروتئین ترجمه می‌گردد: بتاگالاکتوزیداز (*Z*)، پرمئاز (*Y*) و استیلاز (*A*). ژن *LacI* پروتئین رپرسور را رمزگذاری می‌کند. *B*: اوپرون لاکتوز در فقدان القاء کننده آلولاکتوز رونویسی نمی‌شود چون رپرسور با *RNA* پلیمراز بر سر مکان اوپراتور رقابت می‌کند (*O*). *C*: رپرسور با القاء کننده کمپلکس تشکیل می‌دهند که به‌خاطر تغییر آرایش فضایی در رپرسور، اوپراتور را نمی‌شناسد. اوپرون *Lac* در سطح پایینی رونویسی می‌شود. *D*: اشرشیاکلی در محیط فقیر و در حضور لاکتوز (به عنوان منبع کربن) رشد می‌کند. القاء کننده و کمپلکس *CAP-cAMP* هر دو می‌توانند به پروموتر وصل شوند که در این صورت بسیار فعال شده و مقادیر بالایی از *Lac mRNA* رونویسی و ترجمه می‌شود. *E*: رشد *E.coli* در محیط فقیر بدون لاکتوز منجر به اتصال کمپلکس *CAP-cAMP* به جایگاه پروموتر و اتصال رپرسور فعال به توالی اوپراور می‌گردد چون القاء کننده در دسترس نمی‌باشد. نتیجه آن که اوپرون *Lac* رونویسی نمی‌شود.

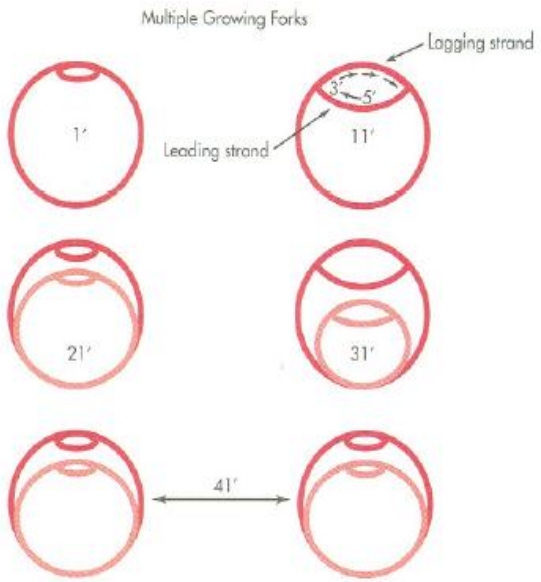
***CAP*= پروتئین فعال کننده ژن کاتابولیت، *cAMP*= آدنوزین مونوفسفات حلقوی، *ATP*= آدنوزین تری‌فسفات.**

همانندسازی *DNA*

کروموزوم باکتری منبع و مرکز اطلاعات آن است. بنابراین مضاعف شدن این مولکول باید بدون اشتباه صورت گیرد. نقطه شروع همانندسازی در باکتری‌ها ترادف خاصی از کروموزوم به نام *OriC* است. تکثیر ژنوم باکتری به وسیله یک سلسله از حوادثی که با سرعت رشد سلول مرتبط است، صورت می‌گیرد. پروسه همانندسازی نیازمند آنزیم خاصی به نام *هلیکاز* است که این آنزیم رشته های *DNA* را باز می‌کند و سپس آنزیم پریماز که نقش سنتز پرایمر را به عهده دارد وارد عمل میشود. در نهایت *آنزیم DNA پلیمراز وابسته به DNA*، همانندسازی را در جهت '3 ← '5 انجام می‌دهد.

سنتز *DNA* به روش نیمه‌حفاظتی و با استفاده از دو رشته *DNA* مادری به عنوان الگو انجام می‌گیرد. سنتز *DNA* ی جدید در *چنگال‌های پیشرونده* همانندسازی و به صورت *دوطرفه* انجام می‌شود. رشته پیشرو به صورت مداوم و در جهت '3 ← '5 کپی می‌شود. رشته دیگر (رشته پیرو) در '3 ← '5 سنتز می‌گردد. این رشته به صورت قطعات متعدد *DNA* (قطعات اوکازاکی) و با استفاده از پرایمرهای *RNA* سنتز شده و سپس این قطعات با استفاده از آنزیم *DNA* لیگاز به یکدیگر متصل می‌شوند. برای حفظ درستی همانندسازی، آنزیم *DNA* پلیمراز دارای مکانیسم تصحیح هم می‌باشد.

در طی مرحله لگاریتمی رشد و در یک محیط غنی‌کننده، همانندسازی و شروع آن در چندین نقطه از کروموزوم آغاز می‌شود. بدین معنی که همانندسازی از چندین نقطه و به طور مستقل صورت می‌گیرد (شکل ۱۲-۲). در طی این فرآیند یکسری حباب‌های همانند سازی از کروموزوم‌های دختری تولید می‌شود. هر جفت از چنگال‌های در حال رشد از سنتز *DNA* جدید وارد یک سلول دختر می‌شود و پلیمراز به سمت پایین رشته *DNA* حرکت می‌کند. به این ترتیب همانندسازی ادامه می‌یابد. این کار وقتی که دو چنگال همانندسازی یکدیگر را در ۱۸۰ درجه از مبدأ ملاقات می‌کنند، کامل می‌شود. تکثیر *DNA* منجر به پیچ‌خوردگی رشته *DNA* حلقوی می‌شود که این مسئله به وسیله آنزیم توپرایزومراز (*DNA* ژیراز) برطرف می‌گردد. این آنزیم جزء ضروری برای باکتری و محل اثر آنتی‌بیوتیک‌های گروه کینولون است.



شکل ۱۲-۲ همانندسازی DNA ی باکتری. سنتز DNAی جدید در محل چنگال همانندسازی و دوطرفه است. پیشرفت سنتز DNA از '5 به '3 در رشته پیشرو بصورت مداوم و در رشته پیرو به صورت قطعه قطعه است. یک دور همانندسازی کامل در حدود ۴۰ دقیقه طول می‌کشد و همانندسازی جدید هر ۲۰ دقیقه اتفاق می‌افتد. آغاز سنتز DNA با تقسیم سلولی همراه است. چنگال همانندسازی در حال رشد ممکن است در یک سلول قبل از تشکیل دیواره کامل و تقسیم سلولی صورت گیرد. سلول‌های دختر آماده برای تقسیم هستند.

جهش، ترمیم و نوترکیبی

مولکول *DNA*، اطلاعات ژنتیکی یک ارگانیسم را حمل می‌کند. بنابراین سلول‌ها باید بتوانند به طور صحیح *DNA* را همانندسازی کنند. بیشتر مواقع آسیب تصادفی *DNA* از طریق عملکرد سیستم‌های ترمیمی به حداقل می رسد. این سیستم‌های ترمیم ممکن است درصد زیادی از ژنوم را اشغال نمایند و برای علمکرد خود نیازمند آنزیم‌های اختصاصی هستند.

جهش‌های تأثیرگذار *DNA*

به هر تغییری در توالی بازهای *DNA* اصطلاحاً جهش یا موتاسیون گویند. تغییر در یک باز می‌تواند به صورت *جایگزینی* (*transition*) (یک باز پورین جایگزین باز پورین دیگر یا یک بازپیریمیدین جایگزین باز پیریمیدین دیگر) روی دهد. اما در *جهش متقاطع* (*transversion*) بازپورین جایگزین بازپیریمیدین می‌شود یا بالعکس. جهش خاموش (*silent mutation*) علیرغم تغییر باز هیچ تغییری در اسید آمینه موجود در پروتئین ایجاد نمی‌گردد. این نوع جهش در صورتی اتفاق می‌افتد که یک اسید آمینه بوسیله چندین کدون کد شود.

در جهش اشتباه (*missense mutation*) در اثر تغییر کدون، اسید آمینه‌ای جایگزین اسید آمینه دیگر شده و تغییراتی در پروتئین ایجاد می‌شود. جهش محافظتی (*conservative mutation*) حالتی است که یک اسید آمینه متفاوت اما با خصوصیات کاملاً مشابه جایگزین شود (مانند جایگزینی والین به جای آلانین). *جهش بی‌معنی* (*nonsense*) منجر به ایجاد کدون ختم می‌شود و سنتز پروتئین خاتمه می‌یابد. در نتیجه پروتئینی به دست می‌آید که در محل بروز جهش قطع شده است (مثلاً *TAG* [تیمیدین ـ آدنین ـ گوانین]) که باعث رها شدن ریبوزوم از *mRNA* شده و در نتیجه تکمیل پروتئین ناتمام می‌ماند. هرگاه چند باز در فرایند جهش دخیل باشند، تغییرات شدیدتری رخ می‌دهد. به طور مثال حذف یا جابه‌جایی که مضربی از ۳ نباشد که در این حالت *جهش را تغییر در چهارچوب* (*frame shift*) می‌نامند. نتیجه آن ایجاد یک پپتید بی‌معنی است. *جهش خنثی* (*null mutation*) زمانی اتفاق می‌افتد که حذف یا جابه‌جایی زیادی در کروموزوم روی دهد و عملکرد ژن به طور کامل مختل شود.

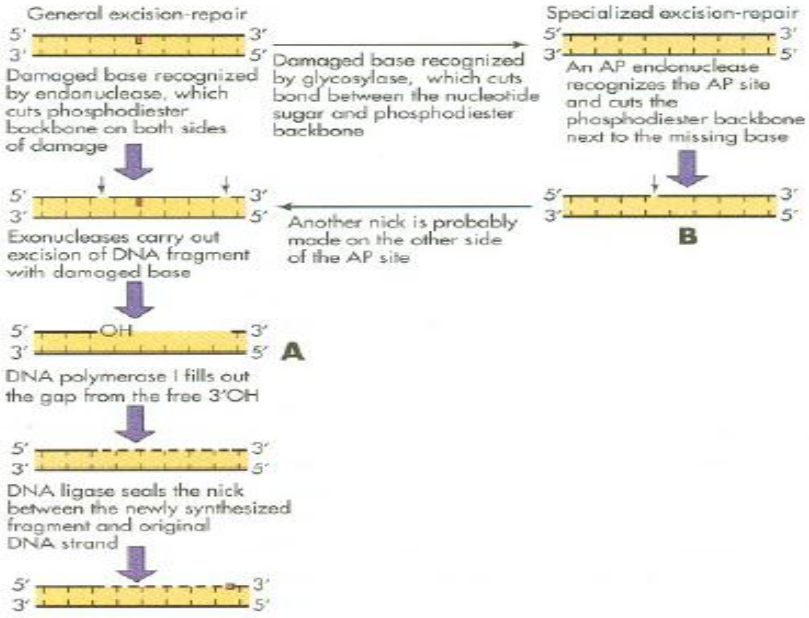
بسیاری از جهش‌ها در طبیعت خودبه‌خودی روی داده (اشتباهات پلیمرازی) و یا توسط عوامل فیزیکی و شیمیایی ایجاد می‌شوند. از بین عوامل فیزیکی می‌توان حرارت را نام برد که منجر به دآمینه شدن نوکلئوتیدها می‌شود. اشعه *UV* که منجر به تشکیل دیمر پیریمیدین و اشعه یونیزان مانند اشعه x که باعث باز شدن یا ایجاد شکاف در تک رشته یا دو رشته *DNA* می‌شود، همگی جزء عوامل فیزیکی است. عوامل جهش‌زا شیمیایی به سه گروه تقسیم می‌شوند که عبارتند از: آنالوگ باز نوکلئوتیدی که در طی همانندسازی وارد ساختمان *DNA* شده و منجر به ایجاد اشتباه در حین همانندسازی می‌گردند. شباهت ۵- بروموا‌وراسیل به تیمیدن منجر به تداخل آن در تکثیر *DNA* می‌شود. در اثر بازآرایی مجدد ساختمانی ۵- بروموا‌وراسیل به جای آدنین به گوانین چسبیده و جفت باز *T-A* جایگزین *C-G* می‌شود.

مولکول‌های درشت چند حلقه‌ای مانند اتیدیوم بروماید یا ترکیبات آکریدین موجب بروز جهش از نوع تغییر در چارچوب می‌شوند. مواد فوق‌الذکر خود را در بین بازها در مارپیچ دوتایی جا زده و موجب اضافه یا حذف یک باز می‌گردند. این عوامل مداخله کننده فضای بین جفت بازهای متوالی را افزایش می‌دهند و ستون اصلی قند فسفات را تخریب می‌کنند. در نتیجه میزان پیچ‌خوردگی مارپیچ کاهش می‌یابد. این تغییرات منجر به اشتباهات مکرر در زمان همانندسازی *DNA* می‌شوند.

مواد شیمیایی واکنش دهنده با DNA مستقیماً روی DNA اثر می‌کنند و باعث می‌شوند که ساختمان شیمیایی بازها تغییر نماید. بازهای تغییریافته به صورت غیرعادی جفت شده یا اصلاً جفت نمی‌شوند. آسیب حاصله ممکن است موجب حذف باز از ساختمان *DNA* شود. این مواد شامل اسیدنیترو (HNO_2)، عوامل آلکیله کننده مانند نیتروزگوانیدین و اتیل متیل سولفونات است که گروه‌های اتیل و متیل را به حلقه بازهای *DNA* اضافه می‌کنند.

مکانیسم‌های ترمیم *DNA*

مکانیسم‌های ترمیم *DNA* که میزان آسیب *DNA* را به حداقل می‌رسانند، به پنج گروه تقسیم‌بندی می‌شوند: (۱) *ترمیم مستقیم DNA* : حذف آنزیماتیک صدمات وارده مانند دیمرهای پیریمیدین و بازهای آلکیله. (۲) *ترمیم برشی یا حذفی*: جهش قطعه‌ای از *DNA* آسیب دیده و به دنبال آن سنتز رشته *DNA* جدید که خود شامل دو نوع عمومی و اختصاصی است (شکل ۱۳-۲). (۳) *ترمیم نوترکیبی یا پس از تکثیر*: در این شکل از ترمیم، هنگامی که هر دو رشته *DNA* دچار آسیب شده باشد، اطلاعات از دست رفته به کمک نوترکیبی ژنتیکی اصلاح می‌گردد. (۴) *پاسخ‌های SOS*: القای یکسری از ژن‌ها (حداقل ۱۵ ژن) پس از صدمه به *DNA* یا وقفه تکثیر *DNA*. (۵) *ترمیم* مستعد خطا: آخرین راه چاره باکتری‌ها قبل از نابودی است و وقتی استفاده می‌شود که الگوی *DNA* برای ترمیم دقیق و مستقیم در دسترس نباشد که در این صورت فاصله‌های موجود توسط خود باکتری و به طور تصادفی پر می‌شود.



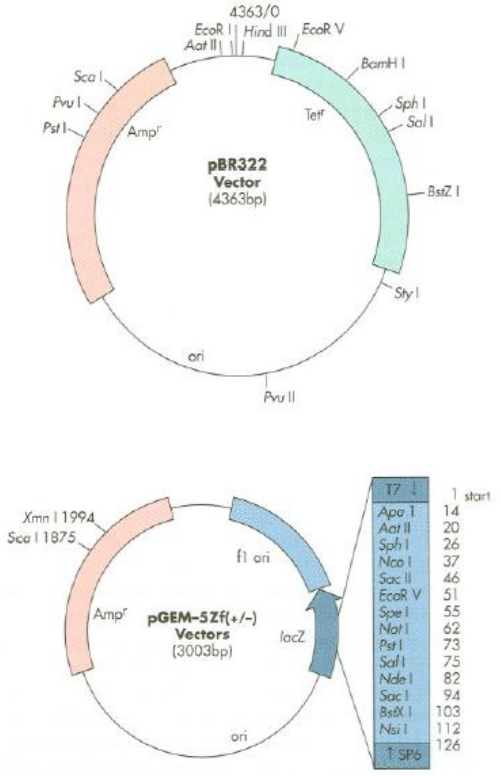
شکل ۱۳-۲ *A*: مکانیسم ترمیم برش عمومی.
***B*: مکانیسم ترمیم برش اختصاصی.**
***AP*= آپورینیک (اندونوکلئاز)**

تبادل ژنی در سلول‌های پروکاریوتی

بسیاری از باکتری‌ها به ویژه گونه‌های پاتوژن، دارای مبادلات *DNA* هستند. تبادل *DNA* بین سلول‌ها موجب تبادل ژن و بروز ویژگی‌های جدیدی در سلول‌ها می‌شود و در نتیجه سویه‌های جدید تولید می‌شوند. این تبادل ممکن است برای گیرنده مفید باشد، به ویژه اگر *DNA* داده شده مقاومت آنتی‌بیوتیکی را کد نماید. *DNA* ی انتقال یافته می‌تواند در کروموزوم گیرنده ادغام شده و یا به صورت عامل خارج کروموزومی باقی بماند (مانند *پلاسمید یا باکتریوفاژ*). همچنین می‌تواند به عنوان یک واحد همانندسازی و تکثیرشونده به نسل بعدی منتقل شود.

پلاسمیدها اجزای ژنتیکی کوچکی هستند که مستقل از کروموزوم باکتری تکثیر می‌یابند. بیشتر پلاسمیدها به صورت *DNA*ی حلقوی و دورشته‌ای با ۱۵۰۰ تا ۴۰۰۰۰ جفت باز هستند. بورلیابورگدورفری عامل بیمار لایم و بورلیا هرمسی در میان باکتری‌های حقیقی دارای پلاسمید بسیار منحصر به فرد هستند. چرا که پلاسمید آنها خطی است. همانند *DNA* کروموزومی باکتری، پلاسمید به طور مستقل تکثیر می‌یابد و می‌تواند به عنوان *واحد همانندسازی* عمل نماید. برخی از پلاسمیدها مانند پلاسمید اشرشیاکلی به صورت *اپیزوم* هستند یعنی می‌توانند به کروموزوم میزبان ملحق شوند.

پلاسمیدها اغلب اطلاعات ضروری باکتری‌ها را رمزگذاری نمی‌کنند. بنابراین حضور آنها برای رشد ضروری نیست. پلاسمیدها اطلاعات ژنتیکی اضافی را کد می‌کنند که ممکن است مزیت‌هایی را برای باکتری ایجاد نماید مانند مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها و تولید باکتریوسین یا توکسین. پلاسمیدها ممکن است حاوی ژن‌هایی باشند که در متابولیزه کردن سوبستراهای خاص دخالت نمایند (شکل ۱۴-۲).



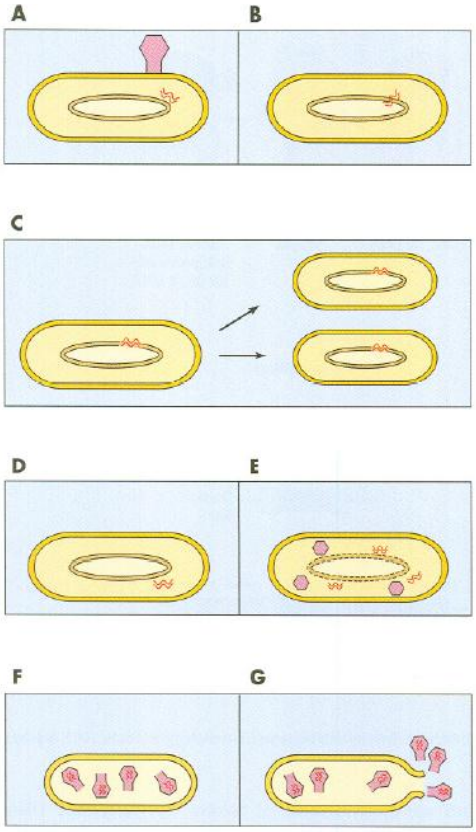
شکل ۱۴-۲ پلاسمیدها. پلاسمید *PBR322* یکی از پلاسمیدهای مورد استفاده در کلون کردن *DNA* است. این پلاسمید ژن مقاومت به آمپی‌سیلین (*Amp*)، تتراسیکلین (*Tet*) ومبدأ همانندسازی (*Ori*) را با خود به همراه دارد. وجود چندین مکان کلونینگ در پلاسمید *pGEM*، نقاط متعددی را جهت ورود *DNA* همراه با ژن بتا گالاکتوزیداز (*lacZ*) برای آنزیم‌های محدود کننده فراهم می‌کند. فهرستی از پروموتورهای باکتریوفاژی که در میان مستقیم *mRNA* مربوط به توالی کلون شده نقش دارند در شکل مشاهده می‌شود.

تعداد کپی‌های پلاسمید در درون سلول، مختص آن پلاسمید است. تعداد کپی عبارت است از نسبت کپی‌های پلاسمید به تعداد کپی‌های کروموزوم. این عدد در مورد پلاسمیدهای بزرگ برابر با یک و در مورد پلاسمیدهای کوچک تا ۵۰ می‌تواند باشد.

پلاسمیدهای بزرگ (۲۰ تا ۱۲۰ کیلوجفت باز) مانند فاکتور F (عامل باروری) در $E.coli$ یا فاکتور انتقال‌دهنده مقاومت ($۸۰kb$) از طریق عمل کنژوگاسیون از یک سلول به سلول دیگر منتقل می‌شوند. این پلاسمیدهای کنژوگه تمام اطلاعات لازم برای انتقال خود را کد می‌نمایند. انتقال سایر پلاسمیدها به سلول‌های دیگر غیر از روش کنژوگاسیون مانند ترانسفورماسیون و ترانس دوکسیون صورت می‌گیرد.

باکتریوفاژها ویروس‌های باکتری هستند که جزء عناصر ژنتیکی خارجی کروموزومی محسوب می‌شوند و می‌توانند در خارج از سلول میزبان زنده بمانند چرا که ژنوم اسیدنوکلئیک (DNA یا RNA) آنها توسط پوشش پروتئینی محافظت می‌شود (شکل ۱۵-۲). باکتریوفاژهایی که سلول باکتری را آلوده می‌کنند در اثر تکثیر زیاد منجر به لیز سلول می‌شوند (فاز لیتیک) یا این که در ژنوم میزبان ادغام شده و بدون این‌که آن را بکشند درون ژنوم باقی می‌مانند (فاز لیزوژنیک)، مانند باکتریوفاژ لامبدا در $E.coli$ (شکل ۱۶-۲).

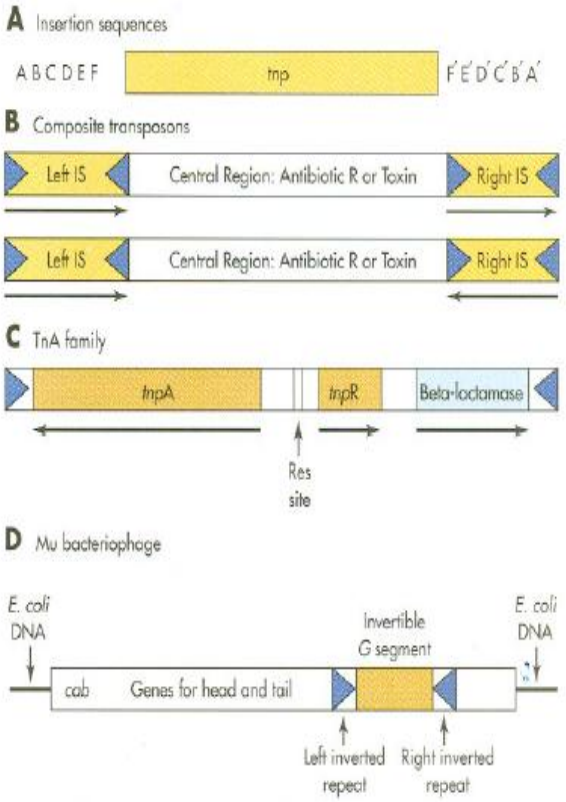
شکل ۱۵-۲ باکتریوفاژ لامبدا.



شکل ۱۶-۲ عفونت لیزوژنیک باکتری با باکتریوفاژ معتدل. *A*: فاژ، باکتری حساس را آلوده می‌کند و *DNA* ی فاژ تزریق می‌شود. *B*: *DNA* ی فاژ به داخل کروموزوم باکتری ملحق می‌گردد. C: باکتری تکثیر می‌یابد و ظاهراً تحت تأثیر عفونت قرار نگرفته است. در این حالت فاژ در مرحله لیزوژن است. *D*: گاهی *DNA* فاژ از کروموزوم باکتری خارج می‌شود و کنترل سلول را به دست گرفته و تکثیر می‌یابد. *E*: سلول ترکیبات فاژی را تولید می‌کند. *F*: اجزای فاژ سپس به درون ذره فاژی مونتاژ می‌شود. *G*: سرانجام سلول لیز می‌شود و ذرات فاژی بالغ رها می‌گردند.

برخی از باکتریوفاژهای لیزوژن ژن‌های تولید توکسین را حمل می‌کنند (مانند کورینه فاژ بتا که ژن توکسین دیفتری را حمل می‌کند). باکتریوفاژ لامبدا تا زمانی به صورت لیزوژن باقی می‌ماند که یک پروتئین مهارکننده سنتز شود. این پروتئین مانع از جدا شدن فاژ از کروموزوم باکتری و تقسیم مستقل آن می‌گردد. اگر *DNA* سلول میزبان به وسیله پرتو یا روش دیگری آسیب ببیند و یا اگر سلول نتواند پروتئین مهارکننده را سنتز نماید، علامتی ارسال می‌شود مبنی بر این‌که سلول میزبان سالم نیست و نمی‌تواند مکان خوبی برای باکتریوفاژ باشد؛ در نتیجه چرخه لیزوژنی خاتمه می‌یابد.

ترانسپوزون‌ها عناصر ژنتیکی متحرکی هستند (شکل ۱۷-۲) که می‌توانند از یک محل به محل دیگر در *DNA* حرکت نمایند. *ترانسپوزون‌ها* در پروکاریوت و یوکاریوت‌ها وجود دارند. ترانسپوزون‌های ساده به نام توالی‌های ورودی خوانده می‌شود. طول آن‌ها از ۱۵۰ تا ۱۵۰۰ جفت باز متغیر است و دارای توالی تکراری معکوس ۱۵ تا ۴۰ جفت بازی در انتها هستند و برای انتقالشان حداقل اطلاعات ژنتیکی لازم است. ترانسپوزون‌های پیچیده، سایر ژن‌ها را حمل می‌کنند مانند ژن‌های مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها، گاهی ترانسپوزون‌ها وارد ژن شده آن‌ها را غیرفعال می‌کنند. اگر این اتفاق در ژن مهمی که پروتئین ضروری را کد می‌کند رخ دهد، باعث مرگ سلول می‌شود.

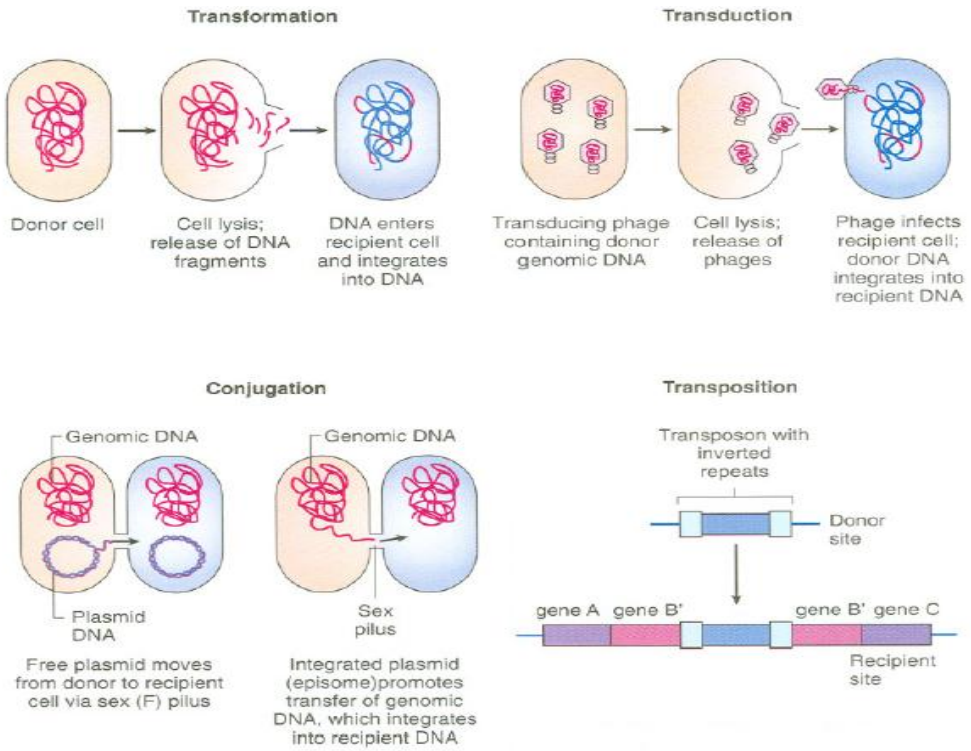


شکل ۱۷-۲ ترانسپوزون‌ها. *A*: توالی ورودی تنها یک ترانس پوزون (*tnp*) را رمزگذاری می‌کند و توالی‌های معکوس تکراری را در هر انتها (۱۵ تا ۴۰ جفت باز) عرضه می‌دارد. *B*: ترانسپوزون‌های مرکب واجد یک ناحیه رمزگذار مرکزی برای مقاومت به آنتی‌بیوتیک یا توکسین‌ها است که توسط دو توالی ورودی (*IS*) دربرگرفته می‌شود. هر یک از این توالی‌ها می‌توانند معکوس یا تکراری باشند. *C*: *Tn3*، از اعضای خانواده ترانسپوزون (*tnpA*) است. ناحیه مرکزی سه ژن را رمزگذاری می‌کند که عبارتند از: یک مکان تفکیک یا *Res* در طی فرآیند ترانسپوزیشن تکثیر یابنده مورد استفاده قرار می‌گیرد. این ناحیه مرکزی بوسیله ۳۸ جفت در دو طرف احاطه شده است. *D*: ترانسپوزون مرتبط با فاژ از طریق باکتریوفاژ *mu* قابل تکثیر است.

برخی از باکتری‌های پاتوژن از مکانیسم‌های مشابهی جهت بیان فاکتورهای ویرولانس و بیماری‌زایی استفاده می‌کنند. ژن‌های مخصوص یک فعالیت ممکن است در گروه‌هایی مانند جزایر *ویرولانس یا پاتوژنیسیته* در کنار یکدیگر قرار گیرند. این ژن‌ها ممکن است به وسیله عناصر متحرک شبیه ترانسپوزون احاطه شده و با کروموزوم باکتری حرکت نموده و به باکتری‌های دیگر وارد شوند. ورود این واحدهای ژنتیکی تحت تأثیر محرک‌های محیطی (مانند *pH*، حرارت، تماس با سطح سلول میزبان) است. برای مثال *SpI-1* به صورت مجموعه‌ای ژنی در سالمونلا دربرگیرنده ۲۵ژن است که باعث ورود باکتری به سلول‌های غیرفاگوسیتی می‌شود.

مکانیسم‌های انتقال ژن بین سلول‌ها

تبادل مواد ژنتیکی سلول‌های باکتریایی با سه مکانیسم روی می‌دهد (شکل ۱۸-۲): (۱) *کنژوگاسیون*: عبارت است از آمیزش یا تبادل جنسی اطلاعات ژنومی یک باکتری (دهنده) به باکتری دیگر (گیرنده) (۲) *ترانسفورماسیون*: دریافت شاخصهای ژنتیکی جدید با الحاق*DNA* خارجی یا بیگانه. (۳) *ترانس دوکسیون*: انتقال اطلاعات ژنتیکی از یک باکتری به باکتری دیگر توسط باکتریوفاژ. درون سلول *ترانسپوزون* می‌تواند بین مولکول‌های *DNA* جابه‌جایی داشته باشد (مانند پلاسمید به پلاسمید یا پلاسمید به کروموزوم).



شکل ۱۸-۲ مکانیسم انتقال ژن در باکتری‌ها

ترانسفورماسیون مکانیسمی است که طی آن باکتری‌ها، قطعات *DNA* ی برهنه را دریافت نموده و آن را در ژنوم خود ادغام می‌کنند. این اولین مکانیسم انتقال ژنتیکی کشف شده در باکتری‌ها است. در سال ۱۹۲۸ گریفیث دریافت که ویرولانس پنوموکوک در اثر وجود کپسول پلی‌ساکاریدی اطراف باکتری می‌باشد. او دریافت که عصاره باکتری‌های کپسول‌دار که کلنی‌های صافی را ایجاد نمودند می‌تواند صفت بیماری‌زایی را به باکتری‌های فاقد کپسول انتقال دهد. باکتری‌های فاقد کپسول دارای کلنی‌های خشن و لبه‌های نامنظم بودند. مطالعات گریفیث راه را برای آوری، مک‌لود، مک‌کارتی هموار ساخت. به طوری که آنها *DNA* را به عنوان عامل انتقال صفات معرفی کردند.

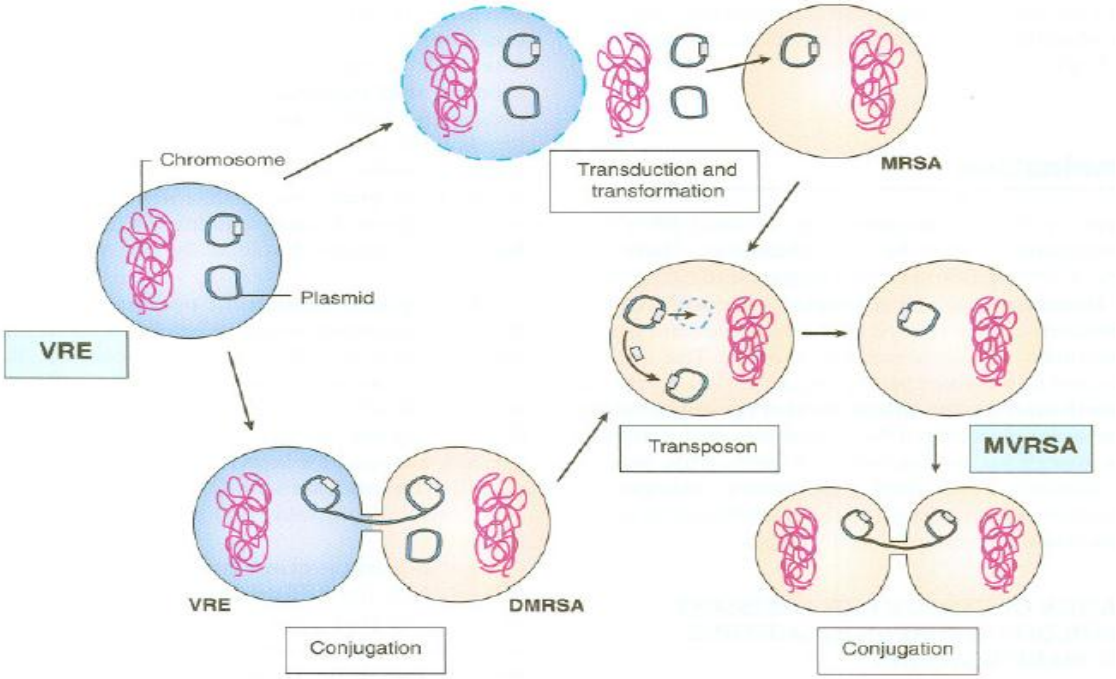
باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت می‌توانند *DNA* ی خارجی را دریافت و نگهداری نمایند. گونه‌هایی از باکتری به طور طبیعی قادر به برداشت *DNA* خارجی هستند که به آنها گونه‌های صلاحیت‌دار و مستعد می‌گویند. از این گروه می‌توان به هموفیلوس آنفلوانزا، استرپتوکوکوس پنومونیه، گونه‌های باسیلوس و برخی از گونه‌های نیسریا اشاره کرد. صلاحیت‌دار شدن باکتری در انتهای فاز لگاریتمی رشد و بعضی اوقات قبل از این که باکتری‌های وارد فاز رکود شوند ایجاد می گردد. اکثر باکتری‌ها توانایی طبیعی جذب *DNA* را ندارند، به همین علت از روش‌های شیمیایی الکتروپوریشن (استفاده از ولتاژهای بالا) برای وارد کردن پلاسمید و *DNA* به *E.coli* و سایر باکتری‌ها استفاده می‌شود.

کنژوگاسیون Conjugation

کنژوگاسیون در بیشتر یوباکترها (ولی نه در تمام آنها) رخ می‌دهد. این عمل اغلب در بین اعضای یک گونه اتفاق می‌افتد. اما در بین پروکاریوت‌ها، سلول‌های گیاهان، حیوانات و قارچها نیز دیده شده است. انتقال و مبادله ژنتیکی در *E.coli* اولین بار توسط لیدربرگ و تاتوم در سال ۱۹۴۶ هنگامی که تبادل شبه جنسی را در بین سویه‌های جهش یافته *E.coli* دیدند، معرفی شد. کنژوگاسیون فرآیندی است که در آن *DNA* مستقیماً از طریق تماس یا آمیزش از سلولی به سلول دیگر منتقل می‌شود. کنژوگاسیون از طریق پیلی جنسی، *DNA* را از باکتری دهنده یا نر به سلول گیرنده یا ماده منتقل می کند. نر یا ماده بودن *E.coli* به وجودپلاسمید کونژوگه مثل پلاسمید F بستگی دارد.

پلاسمید کنژوگه حاوی ژن‌هایی است که خصوصیات سلول دهنده را حمل می‌کند مانند توانایی ساختن پیلی جنسی و شروع سنتز *DNA* در مبدأ انتقال پلاسمید (*OriT*). علاوه بر *E.coli* این روش در باکتریوئیدها، استرپتوکوکوس، استرپتومایسس و کلستریدیوم دیده می شود. بسیاری از پلاسمیدهای بزرگ کونژوگه برای کلیسین یا مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی اختصاص یافته‌اند.

پلاسمید F همانند یک پلاسمید مستقل منتقل شده و سلول گیرنده را به سلول F^+ (نر) تبدیل می‌کند (شکل ۱۹-۲). اگر قسمتی از *DNA* ی کروموزومی وارد پلاسمید شود آن را پلاسمید F' می‌گویند. هنگامی که این پلاسمید به سلول گیرنده منتقل شود، آن قطعه را با خود می‌برد و گیرنده به سلول F' تبدیل می‌شود. اگر توالی پلاسمید F به کروموزوم باکتری وارد شود، اصطلاحاً آن سلول را *HFr* گویند. یک *HFr* فرکانس بالایی از نوترکیبی دارد.



شکل ۱۹-۲ مکانیسم تغییر تدریجی استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به ونکومایسین و متی‌سیلین. انتروکوکوس مقاوم به ونکومایسین (*VER*) (قرمز) حاوی پلاسمید مقاومت چندداروییی و فاکتورهای ویرولانس. در طی عفونت هم‌زمان استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (*MRSA*) پلاسمید مقاومت انتروکوکوس (*e-plasmid*) را به وسیله ترانسفورماسیون کسب می کند (بعد از لیز سلول‌های انتروکوکوس و آزادشدن *DNA*ی آنها) یا به احتمال بیشتر به وسیله کونژوگاسیون. ترانسپوزون‌ها (*TN*) در پلاسمید حاوی ژن مقاومت به ونکومایسین است و به پلاسمید مقاومت چندداروییی در *MRSA* وارد می‌شوند. این پلاسمید جدید به سرعت توسط کونژوگاسیون به سایر سویه های استافیلوکوکوس‌های اورئوس منتقل می‌شود.

DNA که از طریق کنژوگاسیون انتقال می‌یابد دورشته‌ای نیست؛ بلکه تک رشته‌ای می‌باشد. پروتئین کد شده توسط پلاسمید، شکافی را در مکان خاصی از یک رشتهDNA در جایگاه *oriT* ایجاد می نماید و در نتیجه فرآیند آغاز می گردد. از این قسمت چرخه همانندسازی شروع می‌شود و تک رشته خطی که احتمالاً ساختار حدواسط دارد وارد سلول گیرنده می‌شود. *DNA* تک رشته‌ای دوباره حلقوی شده و رشته مکمل سنتز می‌گردد.

صفت مهم پلاسمید *F* قابلیت الحاق آن به درون کروموزوم باکتری و تولید سلول *HFr* است. چنین ادغامی نیازمند شکسته شدن و اتصال مجدد هر دو مولکول *DNA* است. در سلول‌های *HFr* ژن‌هایی که مربوط به انتقال و جابه‌جایی هستند به بیان خود ادامه می‌دهند. به هرحال کونژوگاسیون می‌تواند با برش در مکان *OriT* آغاز شود. در ضمن، تنها قسمتی از توالی پلاسمید *F* ادغام شده در کروموزوم منتقل می‌شود و به ندرت پلاسمید *F* نیز منتقل می‌گردد. در دمای ۳۷درجه سانتیگراد، صد دقیقه طول می‌کشد تا کل ژنوم دهنده به گیرنده منتقل شود. به هرحال اتصال سست بین دو سلول دهنده و گیرنده اغلب شکننده بوده و انتقال قبل از این که به طور کامل صورت گیرد قطع می‌شود. بنابراین فقط توالی‌های کروموزومی ادغام شده در مجاور پلاسمید *F* ، منتقل می‌شوند. ارتباط مصنوعی بین زوج *HFr* و *F'* در ترسیم نقشه پیوستگی *DNA* ی‌کروموزومی *E.coli* مفید بوده است. در چنین نقشه‌ای مکان هر ژن در دقیقه برحسب زمان و ورود آن به سلول گیرنده متناسب با یک نقطه شروع مشخص تعیین می‌شود.

پلاسمید *R* کنژوگه (مقاومت آنتی‌بیوتیکی) در باکتری‌های گرم مثبت مانند استرپتوکوکوس، استرپتومایسین و کلستریدیوم‌ها یافت شده است

ترانسدوکسیون Transduction

به انتقال ژنتیکی توسط ویروس‌های باکتریایی (باکتریوفاژ) گفته می‌شود. قطعات *DNA* که در قسمت‌هایی از باکتریوفاژ قرار می‌گیرند به سلول آلوده انتقال داده شده و به این ترتیب وارد ژنوم باکتری می‌شود. عمل ترانسدوکسیون به دو صورت انجام می‌گیرد: یا اختصاصی است، یعنی فاژها، ژن‌های خاصی را (معمولاً آن‌هایی که در مجاورت مکان‌های الحاق در ژنوم هستند) منتقل می‌کنند. و یا عمومی است یعنی انتخاب ترادفها اتفاقی و تصادفی بوده و بسته‌بندی *DNA* ی میزبان درون کپسیدها به صورت اتفاقی صورت می‌گیرد.

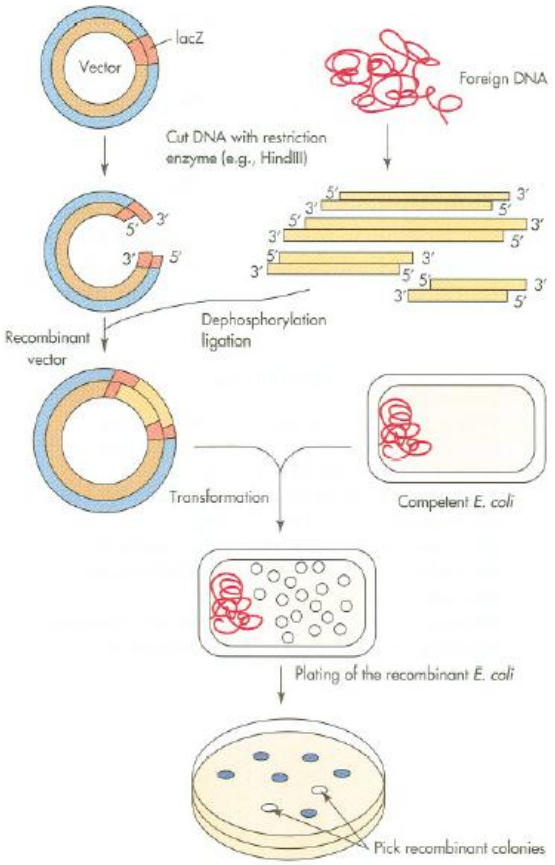
اجزایی که به صورت عمومی ترانسدوکسیون می‌شوند، باید دارای *DNA* ی باکتریایی و به تعداد کم *DNA* ی فاژی و یا حتی فاقد *DNA* ی فاژ باشد. به عنوان مثال فاژ P_1 در *E.coli* نوکلئازی را رمزگذاری می‌کند که *DNA* ی‌کروموزومی *E.coli* را می‌شکند. درصد کمی از اجزای فاژی قطعات *DNA* رادر کپسید خود بسته‌بندی می‌کنند. *DNA* ی‌بسته‌بندی شده به جای *DNA*ی فاژ به میزبان جدید تزریق می‌شود. اجزای ترانسدوکسیون عمومی در ترسیم نقشه ژنتیکی کروموزوم باکتری با ارزش است.

نوترکیبی

نوترکیبی ورود *DNA* در داخل کروموزوم است که دو نوع نوترکیبی وجود دارد: نوترکیبی *همسان* (*همولوگ*)، و *غیرهمسان* (*غیرهمولوگ*). نوترکیبی همسان جابه‌جایی بین توالی‌های *DNA* ی تقریباً خویشاوند صورت می‌گیرد و اغلب یک توالی جایگزین دیگری می‌شود. این مراحل نیازمند یک سری آنزیم است. مثلاً در *E.coli* توسط ژن rec تولید می‌شوند. نوترکیبی غیرهمولوگ بین توالی‌های *DNA* ی متفاوت اتفاق می‌افتد و اغلب منجر به حذف ، اضافه شدن یا هر دو می‌شود. این عمل اغلب به آنزیم‌های نوترکیبی خاصی نیازمند است؛ مانند آنهایی که توسط تعدادی از ترانسپوزون‌ها و باکتریوفاژهای لیزوژنی تولید می‌شوند.

تولید *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به ونکومایسین توسط دستکاری ژنتیکی

تا این اواخر ونکومایسین آخرین دارو برای استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به بتالاکتام (پنی‌سیلین) (یعنی استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین [MRSA]) بود. استافیلوکوکوس اورئوس ژن مقاومت به ونکومایسین را در طی عفونت مخلوط با انتروکوکوس فکالیس کسب می‌کند (شکل ۲۰-۲). ژن مقاومت به ونکومایسین در داخل ترانسپوزون (TN1546) بر روی پلاسمید کنژوگه چندمقاومتی وجود دارد. این پلاسمید احتمالاً از طریق کنژوگاسیون بین انتروکوکوس فکالیس و استافیلوکوکوس اورئوس منتقل شده است. بعد از لیز انتروکوکوس فکالیس، استافیلوکوکوس اورئوس DNA را توسط ترانسدوکسیون کسب می‌کند و با DNA ی جدید ترانسفورم می‌شود. ترانسپوزون‌ها از پلاسمید انتروکوکوس فکالیس می‌پرد و در پلاسمید چند مقاومتی استافیلوکوک اورئوس اینتگره می‌شود و DNA موجود در انتروکوکوس فکالیس تکه تکه می‌شود. در نهایت پلاسمید استافیلوکوکوس اورئوس مقاومت به بتالاکتام، ونکومایسین، تری‌متوپریم و جنتامایسین/ کانامایسین/ توبرامایسین و ترکیبات چهار ظرفیتی آمونیوم را کد می‌کند و می‌تواند به سایر سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس توسط کونژوگاسیون منتقل کند.



شکل ۲۰-۲کلونینگ *DNA* خارجی در ناقلین. ناقل و *DNA*خارجی در ابتدا توسط آنزیم محدودکننده برش داده می‌شوند. ورود *DNA*ی بیگانه به داخل ژن *lacZ* موجب غیرفعال شدن ژن بتاگالاکتوزیداز می‌گردد. ناقل سپس به داخل *DNA* ی بیگانه ملحق شده که با استفاده از *DNA* لیگاز *T4* باکتریوفاژ این کار صورت می‌گیرد. ناقلین نوترکیب به داخل سلول‌های مستعد اشرشیاکلی منتقل می‌شوند. سلول‌های نوترکیب *E.coli* بر روی آگار حاوی آنتی‌بیوتیک، یک القاء کننده اوپرون *lac* و سوبسترای رنگ‌زا کشت داده می‌شوند. سلول‌های دارای پلاسمید، کلنی آبی می‌دهد اما سلول‌هایی که دارای پلاسمید حاوی توالی ورود می‌باشند، کلنی سفید می‌دهند.

مهندسی ژنتیک

مهندسی ژنتیک همان تکنولوژی نوترکیبی *DNA* است که با کمک وسایل و روش‌های پیشرفته توسط متخصصین ژنتیک باکتری‌ها جهت خلوص، تکثیر و تغییر و همچنین بیان توالی‌های خاص ژنی صورت می‌گیرد. وسایل و ابزار اصلی در مهندسی ژنتیک عبارتند از: (۱) *ناقل کلونینگ* و *ناقل نشانگر* که توالی‌های *DNA* را حمل کرده و به درون باکتری گیرنده انتقال می‌دهند و در نتیجه این توالی‌ها تکثیر می‌یابند. (۲) *توالی‌های DNA*: که تکثیر و سپس بیان می‌شوند. (۳) *آنزیم‌ها* مانند: آنزیم‌های محدودکننده که برای شکستن و قطع کردن *DNA* در توالی‌ها و محل‌های خاصی به کار می‌روند (جدول ۲-۲). *DNA لیگاز* آنزیمی است که اجزاء و قطعات را به ناقل کلونینگ متصل می‌کند. *ناقل کلونینگ* و *ناقل نشانگر* به *DNA* خارجی اجازه ورود داده و در میزبان یوکاریوتیک یا باکتری تکثیر می شوند. تعدادی از انواع ناقلین که امروزه استفاده می‌شوند عبارتند از: ناقلین پلاسمیدی مانند *pUC*، *pBR322*، *pGEM* (شکل ۲۰-۲). از این‌ها برای قطعات *DNA* بیشتر از ۲۰ کیلو جفت باز استفاده می‌نمایند. از باکتریوفاژها مانند فاژ لامبدا برای قطعات بزرگ‌تر و بیشتر از ۲۵ کیلو جفت باز استفاده می‌شود. جدیداً از *ناقلین کاسمیدی* که ترکیبی از پلاسمید و فاژ هستند برای قطعات بیشتر از ۴۵ کیلو جفت باز استفاده می‌کنند.

جدول۲-۲آنزیم‌های محدود کننده مورد استفاده در بیولوژی مولکولی

میکروارگانیزم	آنزیم	مکان شناسایی
اسینتو باکتر کالکواستیکوس	*AccI*	5' GT|(A/C)(G/T)AC CA(T/G)(C/A)TG|
باسیلوس آمیلوکویی فاسینس *H*	*BamHI*	5' G|GATCC CCTAG|G
اشریشیاکلی *RY13*	*EcoRI*	5' G|AATTC CTTAA|G
هموفیلوس آنفلوانزا *Rd*	*HindIII*	5' A|AGCTT TTCGA|A
هموفیلوس آنفلوانزا سروتیپC،1160	*HincII*	5' GT(C/T)|(G/A)AC CA(G/A)|(C/T)TG
پروویدنسیا استوارتی *164*	*PstI*	5' CTGCA|G G|ACGTC
سراشیامارسسنس	*SmaI*	5' CCC|GGG GGG|CCC
استافیلوکوکوس اورئوس *3A*	*Sau3AI*	5' |GATC CTAG|
گزانتوموناس مالواسیاروم	*XmaI*	5' C|CCGGG G|GGCCC

اغلب *ناقلین کلونینگ* از لحاظ مهندسی دستکاری شده‌اند تا مکان‌های خاصی برای *DNA* ی خارجی داشته باشند و به طور انتخابی به کار روند(مانند مقاومت آنتی‌بیوتیکی). ناقلین نشانگر دارای توالی‌های *DNA* یی هستند که باعث تسهیل همانندسازی آن‌ها در سلول‌های یوکاریوتی و باکتری می‌شود و منجر به ترجمه ژن به *mRNA* می‌شود. برخی از ناقل‌های پلاسمیدی حاوی توالی‌های اختصاصی هستند که موجب افزایش بیان ژن یا ژن‌های حاوی *DNA* ی کلون شده می‌گردند.

به منظور کلون کردن قطعه خارجی *DNA*، هم ناقل و هم *DNA* باید با آنزیم‌های محدودکننده شکسته و قطع شوند (شکل ۲۰-۲). این آنزیم‌های محدود کننده توالی‌های پالیندومی خاصی را شناسایی کرده و آن را برش می‌دهند. در اثر برش، انتهای چسبنده به وجود می‌آید. گاهی اوقات یک انتهای صاف حاصل می‌شود (جدول ۱-۵). اکثر ناقلین کلونینگ دارای توالی‌هایی هستند که توسط بسیاری از آنزیم‌های محدودکننده قابل شکستن هستند. این مناطق را *مناطق کلونینگ چندگانه* می‌گویند. اتصال ناقل به قطعات *DNA* ی جدید و تولید مولکولی با قدرت تکثیر را *DNA* ی *نوترکیب* می‌گویند (شکل ۲۰-۲). *کتابخانه ژنومی* در حقیقت مجموعه‌ای از ناقلین نوترکیب است که از کلون کردن *DNA* ی کروموزومی به دست آمده است، به همین علت باید حداقل یک شاخص از هر ژن در کتابخانه ژنومی وجود داشته باشد. یک راه دیگر برای کلون کردن ژن برای تهیه پروتئین، انتقال *mRNA* به درون *DNA* و استفاده از آنزیم رتروویروس به نام ترانس کریپتاز معکوس (*DNA* پلیمراز وابسته به *RNA*) و تولید *cDNA* (*DNA* مکمل) است. یک *کتابخانه cDNA* در واقع همان *DNA* مکمل است. یک *cDNA* نشان‌دهنده ژن‌هایی است که در یک سلول بیان می‌شوند. از کتابخانه ژنی برای پیدا کردن کلون باکتری عرضه کننده استفاده می‌شود. روش‌های غربال‌گری متعددی برای شناسایی باکتری حاوی *DNA* ی نوترکیب خاص به کار می‌رود. بخشی از ژن *lac Z* از اوپرون lac، جایگاه کلونینگ چندگانه برای ورود *DNA*ی خارجی است. ورود *DNA* ی خارجی، ژن *lac Z* را غیرفعال می‌کند (تقریبا به صورت یک ترانسپوزون عمل می‌کند) و مانع از سنتز بتا گالاکتوزیداز توسط پلاسمید در سلول گیرنده می‌شود و در نتیجه باکتری‌های حاوی پلاسمید نوترکیب سوبسترای رنگی را تجزیه نکرده و به جای کلنی های آبی، کلنی‌های سفیدرنگ تولید می‌کنند.

مهندسی ژنتیک برای تولید پروتئین‌های مفیدی مانند انسولین، اینترفرون، هورمون رشد، اینترلوکین در جهت مصارف پزشکی و درمانی کاربرد دارد. همچنین با روش‌های مهندسی ژنتیک می‌توان مقدار زیادی از ایمونوژن خالص به منظور ساختن واکسن بدون نیاز به ارگانیسم‌های بیماری‌زای مهاجم تولید نمود.

ساخت و تولید واکسن علیه هپاتیت *B*، اولین واکسن موفقیت‌آمیز *DNA*ی نوترکیب در انسان است که اولین بار در انجمن دارو و غذای آمریکا انجام و تائید شده است. آنتی‌ژن سطحی هپاتیت *B* توسط مخمر *ساکارومسیس سرویزیه* تولید می‌شود. در آینده ممکن است که با تزریق *DNA* ی پلاسمیدی به سلول‌های میزبان اجازه بیان ایمونوژن را داده و پاسخ ایمنی همانند واکسن توسط سلول‌های میزبان تولید شود(تولید واکسن *DNA*). از فن‌آوری *DNA* ی نوترکیب برای تشخیص آزمایشگاهی، کشاورزی، پزشکی قانونی و بسیاری دیگر از علوم استفاده می‌شود.

فصل سوم
استریلزاسیون، عوامل ضد باکتریایی

اهداف فصل

دانشجویان با مطالعه این فصل قادر خواهند بود:

- روشهای مختلف ازبین بردن یا کم کردن تعداد باکتری ها را با مثال شرح دهند.
- روشهای فیزیکی و شیمیایی و نحوه عملکرد عوامل استریل کننده، ضدعفونی کننده و گندزدا را توضیح دهند.
- دسته بندی آنتی بیوتیک ها را نام ببرند.
- مکانیسم عمل آنتی بیوتک ها و روشهای مقاومت آنتی بیوتیکی باکتریها را شرح دهند.

استریلیزاسیون (*Sterilization*)

از بین بردن کلیه میکروب‌ها حتی شکلهای بسیار مقاوم نظیر اسپور باکتری‌ها، مایکوباکتریوم‌ها، ویروس‌های بدون پوشش و قارچ‌ها را استریلیزاسیون گویند. جهت انجام این عمل از روش‌های فیزیکی و شیمیایی استفاده می‌شود (جدول ۱-۳).

حرارت خشک و مرطوب از روش‌های فیزیکی استریلیزاسیون هستند که معمولاً در بیمارستان، جهت استریل کردن به کار می‌روند. این روش فیزیکی البته بیشتر جهت موادی استفاده می‌شود که به حرارت حساس نیستند.

جهت جدا کردن باکتری‌ها و قارچ‌ها از هوای اطراف از روش فیلتراسیون استفاده می‌شود ($HEPA$ ← این نوع فیلتر مانع از عبور ریز ترین ذرات موجود در هوا می شود). پرتوهای گاما ، X (پرتوهای یونیزان) و ماوراء بنفش از پرتوهای متداول در استریلیزاسیون می‌باشند .

در مورد روش های شیمیایی استریلیزاسیون می توان از گاز هایی مانند اتیل اکساید نام بردکه متداولترین گاز مورد استفاده در استریلیزاسیون است. این ترکیب بسیار مؤثر و مفید بوده ولی به علت سمیت استفاده از آن محدود شده است.

گاز فرمالدئید نیز به علت داشتن خواص سرطان‌زایی به ندرت استفاده می‌شود. از فرمالین (فرمالدئید ۳۷ درصد + اب) جهت نگهداری بافت‌ها استفاده می‌شود. از فرمالدئید سال‌هاست که جهت ضدعفونی نمودن اتاق‌ها، محصولات پارچه ای، وسایل و دستگاه‌ها استفاده می‌شود.

بخار پراکسیدهیدروژن جهت استریل نمودن ابزار و وسایل آلوده استفاده می‌شود. در روش گاز پلاسما با استفاده از بخار پراکسیدهیدروژن و انرژی حاصل از فرکانس‌های مایکروویو و فرکانس‌های رادیویی، رادیکال‌های آزاد اکسیژن تولید می‌شود. در این روش محصولات توکسیک تولید نمی‌شود، بنابراین به عنوان یک روش بی‌خطر در استریلیزاسیون به جای اتیلن اکسید به کار می‌رود. دو محلول استریل‌کننده شیمیایی که به طور معمول استفاده می‌شوند، عبارتند از: پراستیک اسید و گلوتارآلدئید.

پراستیک اسید یک عامل اکسیدکننده است که دارای فعالیت بسیار مناسب بوده و محصولات نهایی واکنش آن اسیداستیک و اکسیژن غیرتوکسیک هستند. گلوتارآلدئید نیز کاربرد خوبی دارد ولی هنگام کار با این ماده باید از تماس و برخورد با آن اجتناب نمود.

ضدعفونی (*disinfection*)

یکی از روش‌های از بین بردن میکروب‌ها، ضدعفونی نمودن است، اما در این روش اشکال مقاوم میکروب ها زنده می‌مانند. گاهی به اشتباه واژهٔ استریلیزاسیون و ضدعفونی به جای هم به کار می‌روند. به همین جهت مراحل ضدعفونی به ۳ سطح بالا، متوسط و پایین تقسیم‌بندی شده‌اند (جدول ۲-۳). ضدعفونی با سطح بالا از لحاظ کارایی و تأثیر معادل استریلیزاسیون است .در حالیکه اسپور باکتری در برابر ضدعفونی‌کننده‌هایی با سطح متوسط زنده می‌مانـد و بسـیاری از بـاکتری‌هـا پـس از در معـرض قـرار گـرفتن بـا ضدعفونی کننده‌های سطح پائین زنده باقی می‌مانند. از ضدعفونی کننده‌های با سطح بـالا جهـت مـواردی کـه امکـان اسـتفاده از استریلیزاسیون نیست، استفاده می‌شود. مثل انواع خاصی از اندوسکوپ‌ها و لوازم و وسایل جراحی پلاستیک و یا سـایر مـوادی کـه قابل اتوکلاو کردن نیستند.

ضدعفونی کننده‌های سطح بالا مثل گلوتارآلدئید، پراکسید هیدروژن، پراستیک اسید، کلردی‌اکساید و دیگر ترکیبات کلردار هسـتند. ضدعفونی کننده با سطح متوسط (الکل‌ها، ترکیبات یدوفور و ترکیبات فنولیک) جهت پاک کردن سطوح یا وسایلی که آلودگی آنهـا با اسپور باکتری‌ها و دیگر ارگانیسم‌های مقاوم غیرمحتمل است به کار می‌روند، زیرا اسپور باکتری‌ها توسـط ایـن ترکیبـات از بـین نمی‌روند.

ضدعفونی کننده‌ها با سطح پایین (ترکیبات آمونیوم چهارظرفیتی) در مورد ابزار و وسایل غیربحرانی مانند دسته دستگاه فشار خـون، الکتروکاردیوگرام و استتوسکوپ کاربرد دارد. لازم به ذکر است که علیرغم تماس مستقیم این ترکیبات با بـدن بیمـار، بایـد از ورود آنها به بافت و سطوح موکوسی جلوگیری شود.

ارزیابی ضدعفونی‌کننده‌ها

در آزمون کلاسیک ثابت فنلی، از فنل به عنوان مادهٔ شیمیایی استاندارد مرجع استفاده می‌کنند. در این روش بـالاترین رقـت یـک مادهٔ شیمیایی مجهول که ارگانیسم مورد آزمایش را در یک زمان معین می‌کشد به بالاترین رقت فنل کـه همـان نتیجـه را داشـته باشد تعیین می‌شود. در روش تأئید شده، آزمون مواد شـیمیایی بـر روی سـوش‌هـای *سـالمونلاتیفی*، *اسـتافیلوکوکوس اورئـوس* و *سودوموناس آئروژینوزا* انجام می‌شود. ضریب فنلی کمتر از ۱ نشان‌دهندهٔ این است که قدرت ضدعفونی کننـدگی مـاده مـورد نظـر کمتر از فنل و ضریب فنلی بیشتر از ۱ نشان دهندهٔ قدرت بیشتر آن ماده نسبت به فنل است.

* نکته مهم در مورد ترکیبات فنلی این است که این ترکیبات علیه مایکوباکتریوم مقاوم، مؤثر هسـتند. در اثـر مجـاورت ترکیبـات فنلی با ترکیبات قلیایی از فعالیت آنها کاسته می‌شود. در صورتی که ترکیب با هـالوژن‌هـا فعالیـت آنهـا را افـزایش مـی‌دهـد. ورود گروه‌های آروماتیک و آلیفاتیک به قسمت مرکزی فنل‌های هالوژنی باعث افزایش فعالیـت ایـن ترکیبـات مـی‌شـود. فعالیـت ایـن ترکیبات به واسطه هالوژنه کردن افزایش می‌یابد. مثال معـروف آن هگزاکلـروفن اسـت کـه یـک مـادهٔ گنـدزدا بـا فعالیـت علیـه باکتری‌های گرم مثبت است.

پاستوریزاسیون ← کشته شدن اغلب باکتری‌ها در تماس‌های نسبتاً کوتاه در دمای ۶۰ تا ۶۵ درجه را گویند. این روش اغلب جهت پاستوریزه کردن شیر و فرآوری واکسن‌های باکتریال استفاده می‌شود.

گندزدایی (*Antisepsis*)

آنتی سپتیک ها یا عوامل گندزدا (جدول ۳-۳) بـه منظـور کـاهش تعـداد میکروبهـا بـر روی سـطوح پوسـتی بـه کـار مـی‌رونـد. ایـن ترکیبـات براسـاس کـارایی و بـی‌خطـر بـودن، انتخـاب و مـورد اسـتفاده قـرار مـی‌گیرنـد. خلاصـه‌ای از خصوصـیات ضدمیکروبی آنها در جدول ۴-۳آورده شده است.

الکل‌ها فعالیت خوبی علیه همهٔ گروههای میکروبی به استثنای باکتریهای اسپوردار را دارا می باشند. معمولاً از غلظت ۷۰ درصد الکل‌ها جهت گندزدایی استفاده می‌کنند. این ترکیبات غیرسمی بوده و اثر ات جانبی روی موضع ندارند. ضمناً سطح پوست را به علت حذف چربی‌ها خشک می‌کنند. این ترکیبات توسط مواد آلی غیرفعال می‌شوند. بنابراین قبل از به کار بردن بایستی سطح پوست را تمیز نمود.

یدوفورها از عوامل گندزدای پوست هستند. این ترکیبات با محدوده فعالیتی مشابه الکل‌ها جهت ضدعفونی پوست کاربرد دارند. یدوفورها به میزان جزئی برای پوست سمی بوده و به وسیلهٔ مواد آلی غیرفعال می‌شوند. یدوفورها و مشتقات ید غالباً برای ضدعفونی کردن سطح پوست همراه با الکل‌ها استفاده می‌شوند.

اگرچه اثر کلرهگزیدین بر روی میکروارگانیسم‌ها کندتر از الکل می باشد ولی فعالیت ضدمیکروبی وسیعی دارد. در حضور مواد آلی و تغییر pH مقداری از کارایی آن کاسته می‌شود. پاراکلرومتاگزیلنول ($PCMX$) فعالیتش محدود به باکتریهای گرم مثبت است. از آن جایی که این ماده غیرسمی با اثر طولانی مدت است، در محلول‌های شستشوی دست مورد استفاده قرار می‌گیرد. تریکلوزان فقط بر روی باکتری‌ها مؤثر بوده ولی بر دیگر ارگانیسم‌ها تأثیری ندارد. تریکلوزان عامل گندزدایی متداول در صابون‌های دئودورانت و انواع خمیردندان‌ها است.

مکانیسم عمل

در این قسمت به طور اجمالی به بررسی مکانیسم اثر مهم‌ترین عوامل استریل کننده، ضدعفونی کننده و گندزدا می‌پردازیم.

حرارت مرطوب

استریل کردن مواد و وسایل با آب جوش خیلی مؤثر نیست زیرا دمای نسبتاً پایینی (۱۰۰ درجه سانتیگراد) تولید می‌شود که قادر به از بین بردن اسپور باکتری‌ها نمی‌باشد. با اینحال رشد باکتریها در اثر جوشاندن متوقف می شود. فرمهای رویشی باکتریها در اثر جوشاندن از بین رفته ولی اسپورها باقی می‌مانند. اگر ارگانیسم در کشت مجدد از محلول جوشانده قادر به رشد باشد این امر نشان دهنده تولید اسپور در باکتری می‌باشد. بخار تحت فشار (اتوکلاو) عامل استریل کننده بسیار مؤثری است. حرارتهای بالاتر باعث دناتوره شدن پروتئین‌های میکروبی می‌شود. در حرارت اتوکلاو میکروب سریعاً کشته شده و از بین می‌رود. عمل اتوکلاو تحت تأثیر عوامل و شرایط مختلفی از جمله دما، زمان اتوکلاو، اندازه و حجم اتوکلاو، میزان جریان بخار، دانسیته وسایل درون اتوکلاو و طرز قرار گرفتن وسایل در درون اتوکلاو قرار دارد. باید دقت نمود تا هوای اتوکلاو کاملاً تخلیه گردد تا بخار بتواند به داخل وسایل موجود در اتوکلاو نفوذ نماید. اکثر اتوکلاوها در محدوده حرارتی ۱۲۱ درجه سانتیگراد و در فشار ۱۵ پوند بر اینچ مربع، به مدت ۱۵ دقیقه عمل می‌کنند. به کمک چسب‌های تجاری یا آمپول‌های باسیلوس استئاروترموفیلوس، می‌توان از درستی عمل استریلیزاسیون اطمینان حاصل نمود. آمپول حاوی اسپورهای باسیل مذکور را در مرکز وسایل داخل اتوکلاو قرار داده و پس از اتمام مراحل اتوکلاو این آمپول را خارج کرده و سپس آن را در ۳۷ درجه انکوبه می‌کنیم. اگر استریلیزاسیون به طور اصولی و صحیح انجام شده باشد دیگر ارگانیسم نمی‌تواند اسپور تولید کند و در محیط کشت مجدد رشد نماید.

حرارت خشک

دمای بالا می‌تواند جهت استریل کردن وسایل شیشه‌ای به کار رود. البته کارایی آن به اندازه دمای مرطوب نیست زیرا انتشار و نفوذ حرارت خشک کندتر از هوای مرطوب می‌باشد. به همین دلیل، مدت زمان استریلیزاسیون، طولانی و دماهای بالاتری موردنیاز است. مکانیسم عمل حرارت خشک، اکسیداسیون مواد است. برای استریل کردن در حرارت خشک می‌توان از شرایط زیر استفاده کرد: ۱ ساعت در ۱۷۱ درجه، ۲ ساعت در ۱۶۰ درجه و یا ۱۶ ساعت در ۱۲۱ درجه سانتیگراد. ضمناً برای حصول اطمینان از استریل شدن با واسطه حرارت خشک از اسپور باسیلوس سوبتیلیس استفاده می‌شود. اسپور باسیلوس سوبتیلیس در برابر دمای خشک نسبتاً مقاوم است (برخلاف باسیلوس استئاروترموفیلوس).

اتیلن اکسید

اتیلن اکسید گاز بی‌رنگ، محلول در آب و از حلال‌های آلی است که برای استریل کردن وسایل و مواد حساس به حرارت به کار می‌رود. سرعت استریل کردن با این ترکیب، آهسته بوده و بستگی به عواملی از قبیل غلظت گاز، درصد رطوبت جسم استریل شونده، مدت زمان مجاورت جسم با گاز و همچنین درجه حرارت دارد. به ازای افزایش دوبرابر غلظت اتیلن اکسید مدت زمان استریلیزاسیون ۵۰ درصد کاهش می‌یابد. ضمناً افزایش دما به ازای هر ۱۰ درجه سانتیگراد فعالیت اتیلن اکسید را دو برابر می‌کند.
اثر اتیلن اکسید در رطوبت نسبی تقریباً ۳۰ درصد بهتر می شود و با افزایش یا کاهش رطوبت نسبی میزان فعالیت اتیلن اکسید کاهش می‌یابد. ارزیابی دقیقی از اتیلن اکسید بر روی ارگانیسم‌های خشک شده بر روی سطوح یا ارگانیسم‌های لیوفیلیزه وجود ندارد. فعالیت اسپورکشی این ترکیب به واسطه آلکیله کردن گروههای هیدروکسیل انتهایی، کربوکسیل و آمینوسولفیدریل است. سایر ترکیبات گازی که به عنوان استریل کننده به کار می‌روند عبارتند از: فرمالدئید و بتا ـ پروپیولاکتون. از آنجایی که اتیلن اکسید می‌تواند به بافت‌های زنده آسیب برساند، بنابراین بایستی قبل از استفاده از وسایل استریل شده با این ترکیب وسیله موردنظر را پاک نموده و سپس استفاده کرد. مدت گازدهی با اتیلن اکسید معمولاً ۱۶ ساعت یا بیشتر طول می‌کشد. کارایی استریلیزاسیون توسط اسپور باسیلوس سوبتیلیس ارزیابی می‌شود.

آلدئید

تأثیر این ترکیب مانند اتیلن اکسید از طریق آلکیلاسیون است. دو آلدئید شناخته شده که می‌توانند هم به عنوان استریل کننده و هم به عنوان ضدعفونی کننده سطح بالا مورد استفاده قرار گیرند، شامل فرمالدئید و گلوتارآلدئید هستند. فرمالدئید با غلظت ۳۷ درصد در آب حل شده و به صورت فرمالین مصرف می‌شود. فرمالین در غلظت‌های پایین به صورت باکتریواستاتیک (یعنی باعث توقف رشد باکتری می‌شود ولی منجر به مرگ نمی‌شود)، و در غلظت‌های بالاتر (مثلاً ۲۰ درصد) می‌تواند باکتریوسید باشد (ارگانیسم‌ها را بکشد). در صورت اضافه کردن الکل به فرمالین (مثلاً ۲۰ درصد فرمالین در الکل ۷۰ درصد) فعالیت میکروب‌کشی آن افزایش می‌یابد. مجاورت پوست یا غشاهای مخاطی با فرمالدئید خطرناک است. سمیت گلوتارآلدئید برای بافت‌های زنده کمتر است ولی باعث سوختگی پوست یا غشاهای مخاطی می‌شود. گلوتارآلدئید در pH قلیایی فعال‌تر بوده (فعال شدن به وسیلهٔ هیدروکسید سدیم) ولی پایداری آن در این شرایط کمتر است. همچنین، گلوتارآلدئید به وسیلهٔ مواد آلی غیرفعال می‌شود. بنابراین قبل از استفاده از آن باید وسایل را پاک نمود.

عوامل اکسیدکننده

اکسیدان‌هایی که به طور معمول استفاده می‌شوند شامل ازون، پراستیک اسید و پراکسید هیدروژن هستند. پراکسید هیدروژن با غلظتی برابر ۳ تا ۶ درصد اغلب باکتریها را از بین می‌برد. غلظت‌های بالاتر (۲۵–۱۰ درصد) همه ارگانیسم‌ها از جمله اسپور باکتریها را هم از بین می‌برد. رادیکال‌های آزاد هیدروکسیل تولید شده در اثر تجزیه پراکسید هیدروژن فرم مؤثر و اکسیدکننده آن هستند. پراکسید هیدروژن به عنوان ضدعفونی کننده وسایل پلاستیکی لنزهای تماسی و پروتزهای جراحی به کار می‌رود.

ترکیبات آمونیوم چهارظرفیتی

این ترکیبات دارای چهار گروه آلی بوده که به طور کووالان به نیتروژن متصل‌اند و فعالیت میکروب‌کشی این ترکیبات کاتیونی به واسطه ماهیت گروه‌های طویل ۱۸–۸ کربنه است. بنزآلکونیوم کلراید و ستیل پریدینیوم کلراید نمونه ای از این ترکیبات هستند که باعث از بین رفتن غشاهای سلولی شده و در نتیجه منجر به آزاد شدن اجزای داخل سلولی می‌شوند. این ترکیبات در غلظت‌های پایین باکتریواستاتیک و در غلظت‌های بالا باکتریسیدال هستند.

به هر حال ارگانیسم‌هایی مانند سودوموناس و مایکوباکتریوم و قارچهای تریکوفیتون نسبت به سایر ارگانیسم‌ها به این ترکیبات مقاوم‌تر هستند. بعضی از گونه‌های سودوموناس در ترکیبات چهارظرفیتی آمونیوم به راحتی رشد می‌کنند. اکثر ویروس‌ها و همه باکتری‌های اسپوردار نیز به این ترکیبات مقاوم هستند. اثر آنها به وسیلهٔ دترجنت‌های یونی، مواد آلی و رقیق شدن کاهش می‌یابد.

جدول ۱-۳ روش‌های استریلیزاسیون(فیزیکی و شیمیایی)	
روش	**غلظت یا سطح**
استریل‌کننده‌های فیزیکی	۱۲۱ تا ۱۳۲ درجه سانتیگراد با فاصله زمانی متغیر
بخار تحت فشار	
حرارت خشک	۱ ساعت در ۱۷۱ درجه، ۲ ساعت در ۱۶۰ درجه و ۱۶ ساعت در ۱۲۱ درجه سانتیگراد
فیلتراسیون	قطر منفذ ۰/۲۲ تا ۰/۴۵ میکرومتر؛ فیلترهای *HEPA*
پرتوها	طول موج ۲۵۴ نانومتر
پرتو ماوراء بنفش	
پرتوتابی با اشعه یونیزان	پرتومایکروویو یا اشعه گاما
استریل‌کننده‌های شیمیایی	
استریل‌کننده‌های گازی	۴۵۰ تا ۱۲۰۰ میلی‌گرم در هر لیتر در ۲۹ درجه تا ۶۵ درجه سانتیگراد به مدت ۲ تا ۵ ساعت
اتیلن اکسید	
بخار فرمالدئید	۲ تا ۵ درصد در ۶۰ تا ۸۰ درجه سانتیگراد
پراکسید هیدروژن	۳۰ درصد در ۵۵ تا ۶۰ درجه سانتیگراد
گاز پلاسما	گاز هیدروژن پراکسید با قدرت یونیزه کنندگی بالا
استریل‌کننده‌های محلول	۰/۲ درصد
پراستیک اسید	
گلوتارالدئید	۲ درصد

جدول ۲-۳ روش‌های ضدعفونی کردن(فیزیکی و شیمیایی)	
روش فیزیکی	**غلظت (سطح فعالیت)**
حرارت	۱۰۰-۷۵ درجه سانتیگراد به مدت ۳۰ دقیقه (بالا)
حرارت مرطوب	
روش شیمیایی	
مایع	۲ درصد (بالا)
گلوتارآلدئید	
پراکسید هیدروژن	۳ تا ۲۵ درصد (بالا)
فرمالدئید	۳ تا ۸ درصد (بالا/ متوسط)
کلردی‌اکسید	متغیر (بالا)
پراستیک اسید	متغیر (بالا)
ترکیبات کلر	۱۰۰۰-۱۰۰ *ppm* از کلر آزاد در هر لیتر (بالا)
الکل (اتیل، ایزوپروپیل)	۷۰ تا ۹۵ درصد (متوسط)
ترکیبات فنلی	۰/۴ تا ۵ درصد (متوسط/پایین)

ترکیبات یدوفور	۳ تا ۵۰ از ید آزاد در هر لیتر (متوسط) *ppm*
ترکیبات آمونیوم چهارظرفیتی	**۰/۴ تا ۱/۶ درصد (پایین)**

جدول ۳-۳ عوامل گندزدا (آنتی سپتیک)

عوامل گندزدا	غلظت
الکل (اتیل، ایزوپروپیل)	۹۰-۷۰ درصد
یدوفور	۲-۱ میلی‌گرم ید آزاد در هر لیتر، ۲-۱ درصد ید در دسترس
کلرهگزیدین	۴-۰/۵ درصد
پاراکلرو متاگزیلنول	۳/۷۵-۰/۵ درصد
تریکلوزان	۲-۰/۳ درصد

جدول ۴-۳ صفات میکروب‌کشی ضدعفونی‌کننده‌ها و عوامل گندزدا

عامل	باکتری	مایکوباکتریوم	اسپور باکتری	قارچ	ویروس
ضدعفونی‌کننده					
الکل	+	+	−	+	+/−
پراکسید هیدروژن	+	+	+/−	+	+
فرمالدئید	+	+	+	+	+
فنل	+	+	−	+	+/−
کلر	+	+	+/−	+	+
یدوفور	+	+/−	−	+	+
گلوتارالدئید	+	+	+	+	+
ترکیبات چهارظرفیتی آمونیوم	+/−	−	−	+/−	+/−
عوامل گندزدا					
الکل	+	+	−	+	+
یدوفور	+	+	−	+	+
کلرهگزیدین	+	+	−	+	+
پاراکلرو متاگزیلنول	+/−	+/−	−	+	+/−
تریکلوزان	+	+/−	−	+/−	+

آنتی بیوتیک‌ها

در این بخش به مکانیسم عمل و طیف ضدباکتریایی آنتی‌بیوتیک‌ها و نیز معرفی آنتی‌بیوتیک‌های رایج و مکانیسم مقاومت میکروبی در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها خواهیم پرداخت. در جدول ۵-۳به طور اختصار برخی از تعاریف ضروری آورده شده است.

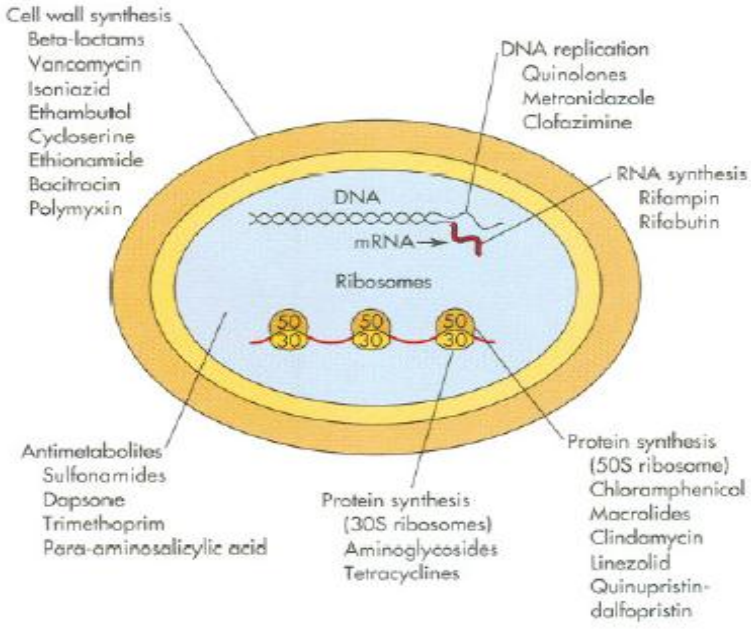
سال ۱۹۳۵ از لحاظ شیمی‌درمانی عفونت‌های سیستمیک باکتریایی سال پرباری بود. چرا که در این سال مواد ضدعفونی کننده برای جلوگیری از رشد میکروارگانیسم‌ها تهیه شدند. تا آن زمان هیچ عامل حیاتی و زنده‌ای که روی عفونت‌های سیستمیک باکتریایی کاملاً مؤثر باشد، ساخته نشده بود. در این سال بود که ترکیبی به نام قرمز آزو برای جلوگیری از عفونت‌های استرپتوکوکی در موش‌ها شناخته شد. این ترکیب علیه عفونت در بیماران به کار رفت که تا حدودی هم مؤثر واقع گردید. به زودی به این نتیجه رسیدند که این ترکیب در بدن به پاراآمینوبنزن سولفونامید یا سولفانیلامید تبدیل می‌شود که این ترکیبات دارای خصوصیات ضدباکتریایی هستند. این تجربیات منجر به کشف داروهای اولیه «سولفا» در پزشکی نوین شد.

سپس با گذشت زمان دانشمندان دریافتند که یکسری ترکیبات (آنتی‌بیوتیک‌ها) توسط میکروارگانیسم‌ها تولید می‌شوند که مانع از رشد باکتری‌ها و سایر میکروب‌ها می‌گردند. فلمینگ برای اولین بار ثابت کرد که کپک پنی‌سیلیوم از تکثیر استافیلوکوک‌های بیماری‌زا جلوگیری می‌کند. غلظت مشخصی از محیط کشت این کپک تهیه شد به طوری که دارای فعالیت ضدمیکروبی بوده و در ضمن خاصیت سمی آن نیز حذف شد. این کار منجر به تولید اولین ترکیب پنی‌سیلین شد. در سالهای ۱۹۴۰ و ۱۹۵۰ استرپتومایسین و تتراسایکلین ساخته شد و به دنبال آن سایر آمینوگلیکوزیدها، پنی‌سیلین‌های نیمه سنتزی، سفالوسپورین‌ها، کینولون‌ها به دست آمد. بر اثر مصرف این ترکیبات از میزان بیماری‌های عفونی به شدت کاسته شد و تعداد افرادی که از این بیماری‌ها جان سالم به در بردند افزایش یافت. علی‌رغم تولید و معرفی ترکیبات ضدمیکروبی و عوامل شیمی‌درمانی، باکتری‌ها نیز نسبت به آنها مقاومت پیدا کردند. بنابراین استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها نمی‌تواند به تنهایی عامل مؤثری در درمان باشد، بلکه به عنوان یکی از عوامل درمانی علیه میکروب‌ها محسوب می‌شود. به دلیل پیدایش مقاومت علیه آنتی‌بیوتیک‌ها، دانشمندان آزمایشات جدیدتری را برای درمان بیماری‌های عفونی آغاز کردند.

در نتیجه روش‌های تعیین حساسیت میکروبی از آزمایشگاه ابداع شد و در اثر آن عوامل و ترکیبات شیمی‌درمانی مؤثری علیه بیماری‌های عفونی پیشنهاد گردید. انتخاب آنتی‌بیوتیک برای هر بیمار به عوامل متعددی از قبیل خصوصیات فارماکولوژیک آنتی‌بیوتیک، سمیت دارو، وضعیت و علائم بالینی بیمار بستگی دارد. در شکل ۱-۳ محل اصلی فعالیت و اثرگذاری آنتی‌بیوتیک‌ها به طور خلاصه آورده شده است.

جدول ۵-۳ واژه‌شناسی
طیف ضدباکتریایی: محدوده فعالیت یک آنتی‌بیوتیک در برابر باکتری‌هاست. دارویی با ***طیف ضدباکتریایی وسیع*** قادر به سرکوب محدوده وسیعی از باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی می‌باشد. در صورتی که دارویی با ***طیف محدود*** تنها علیه تعداد محدودی از باکتری‌ها مؤثر است.
فعالیت باکتریواستاتیک: میزان فعالیت ضدمیکروبی که رشد ارگانیسم را **متوقف** می‌کند. این فعالیت در شرایط آزمایشگاهی با آزمایش غلظت استانداردی از ارگانیسم در برابر یکسری رقت‌های ضدمیکروبی قابل تعیین است. حداقل غلظتی که مانع از رشد ارگانیسم می‌شود را ***حداقل غلظت بازدارنده*** (*MIC*) گویند.
فعالیت باکتریسیدال: میزان فعالیت ضدمیکروبی که موجب ***مرگ*** ارگانیسم می‌شود. این فعالیت در شرایط آزمایشگاهی با قرار دادن غلظت استانداردی از ارگانیسم در برابر یک سری از رقت‌های ضدمیکروبی قابل تعیین است. حداقل غلظتی که موجب مرگ ۹۹/۹ درصد از جمعیت میکروبی می‌شود به عنوان ***حداقل غلظت باکتری‌کشی*** (MBC) در نظر گرفته می‌شود.
ترکیب چند آنتی‌بیوتیک: ترکیب آنتی‌بیوتیک ممکن است به دلایل زیر مورد استفاده قرار گیرد: (۱) افزایش محدوده ضدباکتریایی برای درمان تجربی یا درمان عفونت‌های چند میکروبی (۲) ممانعت از ظهور ارگانیسم‌های مقاوم در طی درمان (۳) رسیدن به یک اثر کشندگی

مضاعف
سینرژیسم آنتی‌بیوتیکی: ترکیبی از ۲ آنتی‌بیوتیک که فعالیت ضدمیکروبی آنها بیشتر از حالتی می‌شود که هر کدام به تنهایی مورد استفاده قرار گیرند.
آنتاگونیسم آنتی‌بیوتیکی: ترکیبی از آنتی‌بیوتیک‌ها که فعالیت یک آنتی‌بیوتیک با فعالیت آنتی‌بیوتیک دیگر تداخل ایجاد می‌کند (به عبارتی مجموع فعالیت آنها کمتر از حالتی است که هر کدام به تنهایی مورد استفاده قرار گیرند).
بتالاکتاماز: آنزیمی حلقه بتالاکتام را در آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام هیدرولیز می‌کند. بنابراین آنتی‌بیوتیک را غیرفعال می‌کند. آنزیم اختصاصی برای پنی‌سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها وکارباپنم به ترتیب به نام پنی‌سیلیناز، سفالوسپوریناز و کارباپنماز معروفند.



شکل ۱-۳ مکان‌های اصلی فعالیت آنتی‌بیوتیک

ممانعت از سنتز دیواره سلولی

در گذشته مهم‌ترین مکانیسم فعالیت آنتی‌بیوتیکی، واکنش با عوامل سنتز دیواره سلولی بوده است. اغلب آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر بر دیواره سلولی باکتری‌ها در دسته‌ای به نام آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام (پنی‌سیلین، سفالوسپورین، سفامایسین، کارباپنم، منوباکتام، ممانعت‌کننده‌های بتالاکتاماز) قرار می‌گیرند. چرا که تمام آنها دارای ساختمان مشابهی به نام حلقه بتالاکتام هستند. سایر آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر بر دیواره سلولی شامل ونکومایسین، باسیتراسین و عوامل ضد مایکوباکتریوم مانند ایزونیازید، اتامبوتول، سیکلوسرین و اتیونامید هستند.

آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام

ترکیب اصلی ساختمان دیواره سلولی باکتری‌ها لایه پپتیدوگلیکان است. اساس این ساختمان زنجیره‌های ۱۰ تا ۶۵ دی‌ساکاریدی متشکل از واحدهای یک در میان N- استیل گلوکز آمین و N- استیل مورامیک اسید است. این زنجیره‌ها سپس با پل‌های پپتیدی به صورت عرضی متصل شده و در اثر این اتصال شبکه‌ای سخت اطراف باکتری به وجود می‌آید. ساخته شدن این پل‌های پنتاپپتید و پنتاگلایسین به وسیله آنزیم‌هایی (مانند ترانس پپتیداز، ترانس گلیکوزیلاز، کربوکسی پپتیداز) صورت می‌گیرد.

این آنزیم‌های تنظیم کننده، پروتئین‌های متصل شونده به پنی‌سیلین (PBP_S) نامیده می‌شوند. چرا که قادر به اتصال به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام هستند. هنگامی که باکتری در حال رشد، در معرض این آنتی‌بیوتیک‌ها قرار گیرد، آنتی‌بیوتیک به PBP_S موجود در غشای سیتوپلاسمی باکتری متصل شده و با مهار سنتز لایه پپتیدوگلیکان سبب آزادی آنزیم‌های اتولیتیک می‌گردد و با تجزیه پیش‌سازهای دیواره سلولی باکتری از بین می‌رود. پس می‌توان گفت آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام عموماً به عنوان عوامل باکتری‌کش عمل می‌کنند.

مقاومت باکتری‌ها در برابر آنتی‌بیوتیک‌های خانواده بتالاکتام به واسطه سه مکانیسم زیر صورت می‌گیرد: (۱) جلوگیری از واکنش بین آنتی‌بیوتیک و پروتئین‌های PBP هدف (۲) ناتوانی آنتی‌بیوتیک در اتصال به PBP_S (۳) هیدرولیز آنتی‌بیوتیک به وسیله آنزیم‌های بتالاکتاماز. اولین مکانیسم مقاومت در باکتری‌های گرم منفی در سویه‌های سودوموناس دیده شد. زیرا آنها دارای غشای خارجی هستند که آنتی‌بیوتیک باید از منافذ غشای خارجی عبور نماید. اگر تغییراتی در پروتئین‌های تشکیل دهنده این منافذ (پورین) پیش آید مثلاً تغییر در اندازه و یا شکل آنها ایجاد شود، آنتی‌بیوتیک نمی‌تواند وارد دیواره سلولی باکتری شود.

همچنین باکتری‌ها با تغییر در PBP ، به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام مقاوم می‌شوند. این مکانیسم شامل: (۱) تولید بیش از حد PBP (فرآیند نادر)، (۲) کسب PBP جدید (استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین)، (۳) تغییر در PBP موجود توسط نوترکیبی (استرپتوکوکوس پنومونیه مقاوم به پنی‌سیلین) یا موتاسیون‌های نقطه‌ای (انتروکوکوس فاسیوم مقاوم به پنی‌سیلین).

بالاخره باکتری‌ها می‌توانند با تولید آنزیم بتالاکتاماز آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام را غیرفعال کنند. بیش از ۲۰۰ بتالاکتاماز تا به‌حال شناسایی شده است. برخی از آنها اختصاص به پنی‌سیلین داشته (پنی‌سیلیناز) و بعضی مختص سفالوسپورین‌ها (سفالوسپوریناز) هستند، یکسری هم از لحاظ فعالیت طیف وسیعی داشته و قادر به غیرفعال کردن بیشتر آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام هستند. در یک طبقه‌بندی، بتالاکتامازها در ۶ گروه A تا D طبقه‌بندی شده‌اند. بتالاکتاماز کلاس A: SHV-1 و TEM-1، شایعترین پنی‌سیلینازهای یافت شده در باسیل‌های گرم منفی (اشریشیاکلی و کلبسیلا) هستند که حداقل فعالیت را بر ضد سفالوسپورین‌ها دارد. موتاسیون نقطه‌ای در ژن کدکننده این آنزیم منجر به ایجاد بتالاکتامازی بر ضد همه پنی‌سیلین‌ها می‌شود. این گروه از بتالاکتامازها به نام بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف یا ($ESBL_S$) معروف هستند. این عوامل بسیار مشکل‌ساز هستند، چرا که توسط پلاسمیدها کد شده و می‌توانند به راحتی از ارگانیسم به ارگانیسم دیگر منتقل شوند.

این عوامل موجب محدود شدن استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام در برخی از بیمارستان‌ها شده است. بتالاکتاماز کلاس B : متالوآنزیم‌های وابسته به روی (Zn)است که فعالیت گسترده‌ای برضد تمام آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام (مانند سفامایسین ها و کارباپنم ها) دارد. بتالاکتاماز کلاسC : سفالوسپورینازهای اولیه هستند که توسط کروموزوم باکتری کد می‌شوند. بیان این آنزیم‌ها معمولاً سرکوب می‌شود. بیان این دسته از بتالاکتامازها بسیار مشکل‌ساز است، چرا که برعلیه اکثر سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف فعال هستند. کلاسD بتالاکتامازها: پنی‌سیلینازهای یافت شده در باسیل‌های گرم منفی هستند.

پنی‌سیلین‌ها

آنتی‌بیوتیک‌های خانواده پنی‌سیلین (جدول ۶-۳) ترکیباتی با تأثیر زیاد و با سمیت اندک هستند. ترکیب اصلی آنها نوعی اسید آلی دارای حلقه بتالاکتام تهیه شده از کشت قارچ پنی‌سیلیوم گریزوژنوم است. در طی مرحله رشد کپک و در فرآیند تخمیر مقادیر زیادی از واسطه‌های کلیدی مانند ۶- آمینو پنی‌سیلانیک اسید (حلقه بتالاکتام ترکیب شده با حلقه تیازولیدین) تولید می‌شود. ایجاد ترکیبات جایگزین در ساختمان اصلی پنی‌سیلین باعث ایجاد ترکیباتی با مقاومت نسبت به اسید معده و افزایش جذب از طریق دستگاه گوارش و نیز مقاومت نسبت به اثرات مخرب آنزیم بتالاکتاماز (پنی‌سیلیناز) و یا ایجاد طیف وسیع فعالیت بر علیه باکتری‌های گرم منفی خواهد شد.

پنی‌سیلین G نسبت به اسید معده حساس بوده و به همین علت تجویز آن به صورت درون‌رگی و تزریقی برای درمان عفونت‌های ایجاد شده به وسیله تعداد محدودی از میکروارگانیسم‌ها می‌باشد. پنی‌سیلین V نسبت به اسید معده مقاوم بوده و به عنوان داروی خوراکی جهت درمان استفاده می‌شود. *پنی‌سیلین‌های مقاوم به پنی‌سیلیناز* نظیر متی‌سیلین و اگزاسیلین برای درمان عفونت‌های ناشی از استافیلوکوک‌های حساس به کار می‌رود. آمپی‌سیلین اولین *پنی‌سیلین وسیع‌الطیف* بوده که علیه بسیاری از باسیل‌های گرم منفی خصوصاً اشرشیاکلی، پروتئوس و هموفیلوس مؤثر بوده است. همچنین پنی‌سیلین‌های دیگری (کاربنی‌سیلین، تیکارسیلین، پیپراسیلین) علیه طیف وسیعی از باکتری‌های گرم منفی شامل کلبسیلا، انتروباکتر و سویه‌های سودوموناس مؤثر هستند.

دسته جدیدی از پنی‌سیلین‌ها در اثر ترکیب *با بازدارنده‌های بتالاکتاماز* تولید شده اند. این ممانعت کننده‌های بتالاکتاماز (مانند کلاوولانیک اسید، سولباکتام، تازوباکتام) به‌طور نسبی بطور خودبخود غیرفعال می‌شوند، اما هنگامی که با پنی‌سیلین‌ها (آمپی‌سیلین، آموکسی‌سیلین، تیکارسیلین و پیپراسیلین) ترکیب می‌گردد، در درمان عفونت‌های ناشی از باکتری‌های تولیدکننده بتالاکتاماز مؤثر واقع می‌شوند. این ممانعت‌کننده‌ها به طور غیرقابل برگشت به بتالاکتاماز باکتریایی متصل شده و آنها را غیرفعال می‌کنند (البته همه آنزیمها به این ممانعت کننده‌ها متصل نمی‌شوند) پس از این اتصال، ترکیب دارویی منجر به تخریب دیواره سلولی باکتری میگردد.

جدول ۶-۳ پنی‌سیلین

آنتی‌بیوتیک‌ها	محدوده فعالیت
پنی‌سیلین‌های طبیعی، بنزیل پنی‌سیلین و فنوکسی متیل پنی‌سیلین (پنی‌سیلین V)	مؤثر علیه تمام استرپتوکوک‌های بتاهمولیتیک و اکثر آنها فعالیت محدود علیه استافیلوکوک‌ها دارند، فعال علیه مننگوکوک‌ها و اکثر بی‌هوازی‌های گرم مثبت، فعالیت ضعیف علیه باسیل‌های هوازی و بی‌هوازی گرم منفی
پنی‌سیلین‌های مقاوم به پنی‌سیلیناز (نفسیلین، متی‌سیلین، اگزاسیلین، کلواگزاسیلین، دی کلوگزاسیلین)	مشابه پنی‌سیلین‌های طبیعی دارای فعالیت علیه استافیلوکوک‌ها
پنی‌سیلین‌های با طیف گسترده آمینو پنی‌سیلین (آمپی‌سیلین، آموکسی‌سیلین)، کاربنی سیلین، تیکارسیلین، یوریدوپنی‌سیلین (پیپراسیلین)	فعالیت علیه کوکوسی‌های گرم مثبت معادل پنی‌سیلین‌های طبیعی، فعال علیه برخی از باسیل‌های گرم منفی
بتالاکتام همراه بازدارنده بتالاکتاماز (آموکسی‌سیلین/ کلاوولانیک اسید، پیپراسیلین/ تازوباکتام، آمپی‌سیلین/ سولباکتام)	فعالیت مشابه با بتالاکتام به اضافه فعالیت بهبودیافته علیه استافیلوکوک‌های مولد بتالاکتاماز و باسیل‌های گرم منفی انتخابی، مانع عمل تمام بتالاکتامازها نمی‌شود، پیپراسیلین/ تازوباکتام بیشتر از همه مؤثر هستند.

سفالوسپورین‌ها و سفامایسین‌ها

سفالوسپورین‌ها آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام هستند که از ۷- آمینوسفالوسپورانیک اسید (حلقه بتالاکتام ترکیب شده با حلقه دی‌هیدروتیازین) از قارچ سفالوسپوریوم به دست آمده‌اند (جدول ۷-۳). سفامایسین‌ها شبیه سفالوسپورین‌ها بوده به استثنای اینکه آنها دارای یک اکسیژن در مکان سولفور در حلقه دی‌هیدروتیازین بوده و نسبت به هیدرولیز توسط بتالاکتاماز پایداری بیشتری دارند. سفالوسپورین‌ها و سفامایسین‌ها مکانیسمی مشابه با پنی‌سیلین دارند. اما نسبت به پنی‌سیلین‌ها طیف ضدباکتریایی وسیع‌تری دارند. ضمن اینکه نسبت به تعداد زیادی از بتالاکتامازها مقاومت دارند و خصوصیات فارماکولوژیک آنها بهبود یافته است (مانند افزایش نیمه عمر).

جدول ۷-۳ مثال‌هایی از سفالوسپورین‌ها و سفامایسین‌ها

آنتی‌بیوتیک‌ها	محدوده فعالیت
طیف محدود (سفالکسین، سفالوتین، سفازولین، سفاپیرین، سفرادین)	فعالیتی برابر با اگزاسیلین علیه باکتری‌های گرم مثبت، برخی گرم منفی‌ها (مانند اشرشیاکلی، کلبسیلا، پروتئوس میرابیلیس)
طیف گسترده (سفاکلور، سفوروکسیم)	فعالیتی برابر با اگزاسیلین علیه باکتری‌های گرم مثبت، فعالیت مؤثر علیه گرم منفی‌ها شامل انتروباکتر، سیتروباکتر و گونه‌های پروتئوس
طیف گسترده (سفوتتان، سفوکسی‌تین)	فعالیتی شبیه به سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف دارد اما به بتالاکتامازها کمتر حساس هستند.
طیف وسیع (سفکسیم، سفوتاکسیم، سفتریاکسون، سفتازیدیم)	فعالیتی برابر با اگزاسیلین علیه باکتری‌های گرم مثبت، فعالیت مؤثر علیه گرم منفی‌ها شامل سودوموناس
طیف افزایش یافته (سفپیم، سفپیروم)	فعالیتی برابر با اگزاسیلین علیه باکتری‌های گرم مثبت، فعالیت تا حدی بهبود یافته بر روی گرم منفی‌ها

تغییرات بیوشیمیایی در مولکول اصلی این آنتی‌بیوتیک باعث ایجاد آنتی‌بیوتیک‌هایی با خصوصیات دارویی بهتر و فعال‌تر شده است. آنتی‌بیوتیک‌های نسل اول با *طیف فعالیت محدود* منحصر به سویه‌های اشرشیاکلی، کلبسیلا، پروتئوس میرابیلیس و کوکسی‌های گرم مثبت حساس به اگزاسیلین می‌باشند. بیشتر آنتی‌بیوتیک‌های *وسیع‌الطیف* نسل دوم علیه هموفیلوس آنفلوانزا، گونه‌های انتروباکتر، سیتروباکتر و گونه‌های سراشیا، برخی از بی‌هوازی‌ها مانند باکتروئیدس فراژیلیس مؤثر هستند. آنتی‌بیوتیک‌های نسل سوم با *طیف گسترده* و آنتی‌بیوتیک‌های نسل چهارم با *طیف گسترده‌تر* بر علیه بیشتر اعضای خانواده انترباکتریاسه و سودوموناس آئروژینوزا استفاده می‌شوند. آنتی‌بیوتیک‌های با طیف اثربخشی گسترده‌تر علیه بتالاکتامازهای پایدار استفاده می‌شوند. متأسفانه باکتری‌های گرم منفی به سرعت در برابر سفالوسپورین‌ها و سفامایسین‌ها مقاومت نشان می‌دهند. این مقاومت در ابتدا به صورت تولید بتالاکتاماز بوده و در نتیجه استفاده از این عوامل را در بسیاری موارد محدود کرده است.

سایر آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام

انواع دیگری از آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام شامل *کارباپنم* (مانند ایمی‌پنم، ارتاپنم و مروپنم) و *مونوباکتام‌ها* (آزترونام) هستند (جدول ۸-۳). کارباپنم‌ها آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف می‌باشند که علیه ارگانیسم‌های گروه‌های مختلف به استثنای یک گروه (شامل استافیلوکوک‌های مقاوم به اگزاسیلین، انتروکوک فسیوم و سویه‌های سودوموناس و برخی باسیل‌های گرم منفی) مؤثر هستند. در عوض منوباکتام‌ها، آنتی‌بیوتیک‌هایی با طیف محدود هستند که تنها در مقابل باکتری‌های گرم منفی هوازی کاربرد دارند. باکتری‌های بی‌هوازی و گرم مثبت نسبت به آنها مقاوم هستند. آنتی‌بیوتیک‌های با طیف ضدمیکروبی کم در درمان عفونت‌های خاص، بدون ایجاد عارضه در بیماران و نیز اثر سوء بر روی باکتری‌های فلور طبیعی بدن کاربرد دارد.

جدول ۸-۳سایر آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام

آنتی‌بیوتیک‌ها	محدوده فعالیت
کارباپنم (ایمی‌پنم، مروپنم، ارتاپنم)	آنتی‌بیوتیک با طیف گسترده که علیه اکثر باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی هوازی و بی‌هوازی به استثنای استافیلوکوک‌های مقاوم به اگزاسیلین، اکثر انتروکوک‌های فسیوم و باسیل‌های گرم منفی (مانند بورخولدریا، استنوتروفوموناس و برخی از سودوموناس‌ها) مؤثر است.
منوباکتام (آزترونام)	فعال علیه باسیل‌های گرم منفی هوازی اما غیرفعال در برابر کوکسی‌های گرم مثبت یا بی‌هوازی

گلیکوپپتیدها

ونکومایسین گلیکوپپتید مؤثر بر دیواره سلولی باکتری‌های گرم مثبت است که از *استرپتومایسس اورینتالیس* گرفته شده است. ونکومایسیس ضمن واکنش با $D-$ آلانین $-D-$ آلانین انتهایی زنجیره‌های پنتاپپتید، تشکیل پل بین زنجیره‌های پپتیدوگلیکان را مختل می‌کند. این آنتی‌بیوتیک برای درمان عفونت‌های ناشی از استافیلوکوک‌های مقاوم به اگزاسیلین و سایر باکتری‌های گرم مثبت مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام به کار می‌رود.

ونکومایسین بر روی باکتری‌های گرم منفی مؤثر نیست. چرا که مولکول بزرگی بوده و قادر به عبور از غشای خارجی و رسیدن به مکان هدف در پپتیدوگلیکان نمی‌باشد. علاوه بر این بعضی از ارگانیسم‌ها به طور ذاتی نسبت به ونکومایسین مقاوم هستند (مانند لوکونوستوک، *لاکتوباسیلوس پدیکوکوس* و گونه‌های اریزیپلوتریکس) چرا که پنتاپپتید در این باکتری‌ها به $D-$ آلانین $-D-$ لاکتات ختم شده در نتیجه ونکومایسین به آنها متصل نمی‌شود. این مقاومت در برخی از گونه‌های انتروکوک که به انتهای $D-$ آلانین $-D-$ سرین ختم می‌شوند هم مشاهده می‌گردد (نظیر *انتروکوکوس گالیناروم* و *انتروکوکوس کازئی فلاووس*).

برخی از سویه‌های انتروکوکوس (به ویژه *انتروکوکوس فسیوم* و *انتروکوکوس فکالیس*) نوعی مقاومت ($VanA$, $VanB$) اکتسابی نسبت به ونکومایسین پیدا نموده‌اند. به این ترتیب که ژن‌های عامل این مقاومت بر روی پلاسمید بوده و به همین جهت سبب ایجاد مشکل در درمان عفونت‌های انتروکوکوسی شده است. در ضمن شواهدی وجود دارد که این ژن‌ها به استافیلوکوک‌ها منتقل می‌شوند (برمبنای تجربیات آزمایشگاهی) و در نتیجه یک ارگانیسم با مقاومت بالا و بیماری‌زایی بیشتر حاصل می‌شود. ژن مقاومت به ونکومایسین بر روی ترانسپوزون روی پلاسمید کونژوگاتیو چند مقاومتی، حمل می‌شود. ترانسپوزون از *انتروکوکوس فکالیس* وارد پلاسمید مقاومت در *استافیلوکوکوس اورئوس* می‌شود. در نتیجه این انتقال، استافیلوکوکوس اورئوس به ونکومایسین، آمینوگلیکوزید و سایر آنتی‌بیوتیک‌ها مقاومت پیدا می‌کند. این پلاسمید توسط کونژوگاسیون می‌تواند به سایر استافیلوکوک‌ها منتقل شود.

پلی‌پپتیدها

باسیتراسین از باسیلوس لیکنی فرمیس به‌دست آمده و یک پلی‌پپتید است که به صورت ترکیبات جلدی و موضعی استفاده می‌شود (مثلاً در کرم، پماد و اسپری‌ها). به همین جهت از آن بیشتر در درمان عفونت‌های پوستی ناشی از باکتری‌های گرم مثبت استفاده می‌شود (مخصوصاً علیه استافیلوکوکوس و استرپتوکوکوس گروه A). باکتری‌های گرم منفی نسبت به دارو مقاومت دارند. این دارو باعث مهار سنتز دیواره سلولی با مداخله در دفسفریلاسیون و عملکرد حامل‌های پپتیدی (مسئول انتقال پیش‌سازهای پپتیدوگلیکان از میان غشای سیتوپلاسمی به دیواره سلولی) می‌شوند. باسیتراسین ممکن است باعث تخریب غشای سیتوپلاسمی و مهار نسخه‌برداری RNA شود. مقاومت نسبت به آن به احتمال زیاد در اثر نقص در ورود و نفوذ آنتی‌بیوتیک به داخل ارگانیسم ایجاد می‌شود.

پلی‌میکسین جزء گروه پلی‌پپتیدهای حلقوی مشتق از *باسیلوس پلی میکسا* است. اثرگذاری این آنتی‌بیوتیک بر روی غشاهای باکتری به دلیل واکنش با لیپوپلی ساکاریدها و فسفولیپیدهای غشای خارجی بوده و در نتیجه موجب افزایش نفوذپذیری غشا و مرگ سلول می‌شود. پلی‌میکسین B و E (کلیستین) باعث ایجاد عوارض شدید کلیوی می‌گردند (نفروتوکسیسیتی) و بنابراین استفاده از آن محدود به درمان خارجی عفونت‌های موضعی مانند اوتیت بیرونی، عفونت چشم و عفونت‌های پوست می‌شود. این آنتی‌بیوتیک‌ها تنها علیه باسیل‌های گرم منفی مؤثر هستند. چرا که باکتری‌های گرم مثبت غشای خارجی ندارند.

ایزونیازید، اتیونامید، اتامبوتول و سیکلوسرین

تمام این آنتی‌بیوتیک‌ها بر دیواره سلولی باکتری مؤثر بوده و در درمان عفونت‌های ناشی از مایکوباکتریوم‌ها کاربرد دارند. *ایزونیازید* (ایزونیکوتینیک اسید هیدرازید [*INH*]) به‌صورت باکتریسیدال بر روی تقسیم مایکوباکتریوم‌ها عمل می‌کند. اما مکانیسم دقیق عملکرد آن به خوبی شناسایی نشده است. ممکن است که بر سنتز مایکولیک اسید (مانع از اشباع زنجیره‌های بلند اسیدچرب و طویل شدن اسیدهای چرب می شود) مؤثر باشد. *اتیونامید* مشتقی از ایزونیازید بوده و سنتز مایکولیک اسید را بلوکه می‌کند. *اتامبوتول* در سنتز آرابینوگالاکتان دیواره سلولی اختلال ایجاد می‌کند. *سیکلوسرین* موجب مهار در آنزیم *D*- آلانین – *D*- آلانین سنتتاز و آلانین راسماز که سنتز دیواره سلولی را کاتالیز می‌کند، می‌شود. مقاومت به هر آنتی‌بیوتیک در نتیجه کاهش جذب دارو به داخل سلول باکتری و یا تغییر مکان‌های هدف به وجود می‌آید.

ممانعت از سنتز پروتئین‌ها

آنتی بیوتیک های ممانعت کننده از سنتز پروتئین با اثر بر روی زیر واحدهای کوچک و بزرگ ریبوزوم به دو دسته اصلی تقسیم می شوند.

۱- آنتی بیوتیک هایی که با اثر بر روی زیر واحد ۳۰S ریبوزوم از پروتئین سازی ممانعت می نمایند. مثل آمینوگلیکوزیدها و تتراسایکلین

۲- آنتی بیوتیک هایی که با اثر بر روی زیر واحد ۵۰S ریبوزوم از پروتئین سازی ممانعت می نمایند. مثل اگزازولیدینون ها، کلرامفنیکل، ماکرولید، کلیندامایسین و استرپتوگرامین

آمینوگلیکوزیدها

آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی از قندهای آمینی تشکیل شده‌اند که به واسطه پیوندهای گلیکوزیدی به یک حلقه آمینوسیکلیتول متصل می‌شوند (جدول ۹-۳). استرپتومایسین، نئومایسین، کانامایسین و توبرامایسین از گونه‌های استرپتومایسس حاصل شده و جنتامایسین و سیزومایسین از گونه‌های میکرومنوسپورا به دست آمده است. آمیکاسین و نتیل مایسین به ترتیب مشتقات سنتزی کانامایسین و سیزومایسین هستند. این آنتی‌بیوتیک‌ها از طریق غشاهای خارجی (در باکتری‌های گرم منفی) دیواره سلولی و غشای سیتوپلاسمی به سیتوپلاسم سلول باکتری وارد شده و از طریق اتصال غیرقابل برگشت به پروتئین‌های ریبوزومی *۳۰S*، سنتز پروتئین را مهار می‌کنند. این اتصال به ریبوزوم دو اثر دارد: اول تولید پروتئین‌های غیرعادی در نتیجه اشتباه در خواندن *mRNA* و دوم باعث قطع پروتئین‌سازی به علت آزادی پیش از موعد ریبوزوم از *mRNA*.

آمینوگلیکوزیدها در نتیجه توانایی اتصال غیرقابل برگشت به ریبوزوم، باکتریسیدال هستند و به طور معمول در درمان عفونت‌های بدخیم ناشی از باسیل‌های گرم منفی (مثل انتروباکتریاسیه، سودوموناس و اسینتوباکتر) و برخی از باکتری‌های گرم مثبت به کار می‌روند. نفوذ آنها به غشای سیتوپلاسمی در شرایط هوازی و با مکانیسم وابسته به انرژی صورت می‌گیرد.

پس بی‌هوازی‌ها نسبت به آنها مقاوم هستند، استرپتوکوکوس و انتروکوکوس نسبت به آمینوگلیکوزیدها مقاوم هستند، چرا که آنتی‌بیوتیک به سختی می‌تواند به دیواره سلولی این باکتری‌ها نفوذ نماید. به همین علت جهت درمان این میکروارگانیسم‌ها به استفاده هم‌زمان از یک آمینوگلیکوزید و یک ممانعت کننده از سنتز دیواره سلولی (مانند پنی‌سیلین، آمپی‌سیلین و ونکومایسین) نیاز می‌باشد.

آنتی‌بیوتیک‌های *جنتامایسین* و *توبرامایسین* و *آمیکاسین* عموماً بیشتر از بقیه استفاده می‌شوند، ضمن این‌که دارای طیف وسیع فعالیت ضدمیکروبی هستند. هر سه آنتی‌بیوتیک مذکور برای درمان عفونت‌های سیستمیک ناشی از باکتری‌های گرم منفی مانند خانواده آنتروباکتریاسیه و سودوموناس استفاده می‌شوند. *آمیکاسین* غالباً برای درمان عفونت‌های ایجاد شده به وسیله باکتری‌های گرم منفی مقاوم به جنتامایسین و *استرپتومایسین* برای درمان توبرکلوزیس، تولارمی و درمان عفونت های استافیلوکوکی مقاوم به جنتامایسین یا عفونت‌های انتروکوکی (به صورت ترکیب با یک پنی‌سیلین) استفاده می‌شوند.

مقاومت نسبت به آمینوگلیکوزیدها به سه صورت روی می‌دهد: (۱) موتاسیون در محل اتصال به ریبوزوم، (۲) کاهش ورود آنتی‌بیوتیک به داخل باکتری، (۳) تغییر آنزیماتیک آنتی‌بیوتیک (۶) افزایش خروج آنتی‌بیوتیک از سلول. به غیر از جنس انتروکوکوس، ایجاد مقاومت در اثر تغییر ریبوزوم باکتری نسبتاً غیرمعمول است. در نتیجه کوکسی‌های گرم مثبت مهم فقط در صورت استفاده از یک آمینوگلیکوزید با یک آنتی‌بیوتیک مؤثر بر دیواره سلولی از بین می‌روند که این مقاومت از نظر کلینیکی با اهمیت است. مقاومت ایجاد شده در اثر مهار انتقال آنتی‌بیوتیک به داخل سلول باکتری در برخی مواقع در سودوموناس مشاهده شده است. ولی این حالت بیشتر در باکتری‌های بی‌هوازی دیده می‌شود. تغییرات آنزیماتیک آمینوگلیکوزیدها با فسفریلاسیون، آدنیلاسیون و استیلاسیون گروه‌های آمین و هیدروکسیل ایجاد می شود که باعث ایجاد مقاومت به آمینوگلیکوزیدها می گردد. تفاوت در فعالیت ضدباکتریایی آمینوگلیکوزیدهای مختلف، به واکنش متقابل بین این آنتی بیوتیکها و آنزیم‌های فوق بستگی دارد.

جدول ۹-۳ آمینوگلیکوزیدها و آمینوسیکلیتول‌ها

آنتی‌بیوتیک‌ها	محدوده فعالیت
آمینوگلیکوزیدها (استرپتومایسین، کانامایسین، جنتامایسین، توبرامایسین و آمیکاسین)	در ابتدا برای درمان عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم منفی به کار می‌رفت، کانامایسین فعالیت محدود دارد، توبرامایسین نسبت به جنتامایسین برای درمان عفونت های ناشی از سودوموناس مؤثرتر است. آمیکاسین بیشتر از همه مؤثر است. استرپتومایسین و جنتامایسین با دیواره سلولی ترکیب می‌شوند و در درمان عفونت‌های انتروکوکی به کار می‌روند. استرپتومایسین علیه مایکوباکتریوم و برخی از باسیل‌های گرم منفی به کار می‌رود.
آمینوسیکلیتول (اسپکتینومایسین)	فعال علیه نیسریا گونوره‌آ

تتراسایکلین

تتراسایکلین‌ها (جدول ۹-۳) آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف و باکتریواستاتیک هستند که سنتز پروتئین در باکتری را با جلوگیری از اتصال آمینو آسیل ـ *tRNA* به کمپلکس ریبوزوم(*mRNA* + ۳۰S)، مهار می‌کنند. تتراسایکلین‌ها (شامل *تتراسایکلین*، *داکسی سایکلین* و *مینوسایکلین*) در درمان عفونت‌های ناشی از کلامیدیا، مایکوپلاسما، ریکتزیاها و دیگر باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی انتخابی مؤثر هستند. همه تتراسایکلین‌ها دارای طیف فعالیت مشابهی بوده ولی از نظر خصوصیات فارماکوکینتیک متفاوتند. مقاومت به تتراسایکلین‌ها می‌تواند ناشی از کاهش نفوذ آنتی‌بیوتیک به داخل سلول باکتری، خروج فعال آنتی‌بیوتیک به خارج از سلول باکتری(efflux) یا تغییر در محل اثر آنتی‌بیوتیک در ریبوزوم و یا تغییرات آنزیماتیک باشد.

جهش در ژن کروموزومی کدکننده پروتئین پورین غشای خارجی (*ompF*) می‌تواند به مقاومت سطح پایین نسبت به تتراسایکلین‌ها و دیگر آنتی‌بیوتیک‌ها (مانند بتالاکتام‌ها، کوینولون‌ها و کلرامفنیکل) منجر شود.

محققین نوعی از ژن‌ها را که خروج فعال تتراسایکلین‌ها را از سلول باکتری کنترل می‌کنند، مشاهده کرده‌اند. این حالت متداول‌ترین علت مقاومت به تتراسایکلین‌هاست. همچنین مقاومت به تتراسایکلین‌ها می‌تواند در نتیجه تولید پروتئین‌هایی مشابه با فاکتور طویل کننده باشد که ریبوزوم ۳۰S را محافظت می‌کند، در نتیجه آنتی‌بیوتیک به ریبوزوم متصل شده اما سنتز پروتئین مختل نمی‌گردد.

جدول ۱۰-۳ ماکرولیدها، تتراسایکلین‌ها و لینکوزامید

آنتی‌بیوتیک‌ها	محدوده فعالیت
ماکرولیدها (اریترومایسین، کلاریترومایسین، آزیترومایسین)	آنتی‌بیوتیک‌هایی با طیف وسیع و فعال علیه باکتری‌های گرم مثبت و برخی از گرم منفی‌ها، نیسریا، لژیونلا، مایکوپلاسما، کلامیدیا، کلامیدوفیلا، ترپونما و ریکتزیا. کلاریترومایسین و آزیترومایسین علیه برخی از مایکوباکتریوم‌ها فعال هستند.
تتراسایکلین‌ها (تتراسایکلین، داکسی سایکلین، مینوسایکلین)	آنتی‌بیوتیک‌هایی با طیف وسیع و فعال مشابه با ماکرولیدها
لینکوزامید (کلیندامایسین)	فعالیت وسیع بر ضد کوکسی گرم مثبت و بی‌هوازی‌ها

اگزازولیدینون ها[1]

این آنتی‌بیوتیک طیف ضدمیکروبی کمی داشته و به وسیله واکنش متقابل با کمپلکس آغازگر شامل *tRNA*، *mRNA* و ریبوزوم از شروع سنتز پروتئین‌ها جلوگیری به عمل می‌آورد. دارو به زیرواحد ۵۰S ریبوزوم ، جایی که محل قرارگیری *tRNA* است، متصل شده و مانع از تشکیل کمپلکس آغازگر ۷۰S می‌شود. به علت اثر منحصر به فرد این آنتی‌بیوتیک، هیچ گونه مقاومتی به این آنتی‌بیوتیک مشاهده نشده است. نماینده این گروه، *لینزولاید*[2] است که علیه همه استافیلوکوک‌ها، استرپتوکوک‌ها و انتروکوکها (شامل گونه‌های مقاوم به پنی‌سیلین، ونکومایسین و آمینوگلیکوزیدها) فعال است. مقاومت چند دارویی در انتروکوک‌ها یکی از مشکلات اساسی درمان این ارگانیسم‌هاست، بنابراین استفاده از لینزولاید برای درمان این عفونت‌ها پیشنهاد می‌شود.

کلرامفنیکل

کلرامفنیکل مانند تتراسایکلین‌ها طیف ضدمیکروبی وسیعی دارد و داروی انتخابی برای درمان تب تیفوئید است. دلیل استفاده محدود کلرامفنیکل این است که علاوه بر ممانعت از سنتز پروتئین‌های باکتریایی، سنتز پروتئین در سلول‌های مغز استخوان انسان را نیز مختل می‌کند و می‌تواند باعث ایجاد آنمی آپلاستیک شود (۱ مورد به ازای هر ۲۶۰۰۰ بیمار معالجه شده). کلرامفنیکل تأثیر باکتریواستاتیک خود را توسط اتصال به جزء پپتیدیل ترانسفراز زیرواحد ۵۰S ریبوزومی اعمال می‌کند و طویل شدن پپتید را متوقف می سازد. مقاومت به کلرامفنیکل در باکتری‌های دارای پلاسمید کدکننده آنزیم کلرامفنیکل استیل ترانسفراز مشاهده می‌شود. این آنزیم، استیلاسیون گروه ۳- هیدروکسی کلرامفنیکل را کاتالیز می‌کند که در نتیجه کلرامفنیکل استیله شده قادر به اتصال به زیرواحد ۵۰S ریبوزوم نخواهد بود. به نسبت کمتری، موتاسیون کروموزومی بر روی پروتئین‌های پورین غشای خارجی تأثیر گذاشته و باعث می‌شوند که باسیل‌های گرم منفی به کلرامفنیکل کمتر نفوذپذیر باشند.

ماکرولیدها

اریترومایسین که از استرپتومایسس اریترئوس مشتق شده است به عنوان الگوی آنتی‌بیوتیک ماکرولید مطرح می‌باشد (جدول ۶-۷). ساختمان پایه این آنتی‌بیوتیک‌ها یک حلقه لاکتون ماکروسایکلیک متصل به دو قند دزوزامین[3] و کلادینوز[4] است. تغییر در ساختمان ماکرولیدی منجر به ظهور عوامل یا آنتی‌بیوتیک‌های جدیدتری مانند آزیترومایسین و کلاریترومایسین می‌شود. ماکرولیدها آنتی‌بیوتیک‌های باکتریواستاتیک با طیف وسیع هستند. این آنتی‌بیوتیک‌ها در درمان عفونت‌های ریوی ایجاد شده به وسیله *مایکوپلاسما*، *لژیونلا* و *کلامیدیا* و نیز در درمان عفونت‌های ایجاد شده به وسیله گونه کمپیلوباکتر و باکتری‌های گرم مثبت در بیمارانی که به پنی‌سیلین حساسیت دارند به کار می‌رود.

---

[1] *Oxazolidionones*
[2] *Llinezolid*
[3] *Desosamine*
[4] *Cladinose*

آزیترومایسین و کلاریترومایسین نیز در درمان عفونت‌های ایجاد شده بـه وسـیله مایکوبـاکتریوم‌هـا (بـه عنـوان مثـال کمـپلکس مایکوباکتریوم – آویوم) استفاده می‌شوند. ماکرولیدها با اتصال قابل برگشت به ریبوزوم ۵۰S اثر خود را اعمال می‌کنند که در نتیجه عمل طویل شدن پپتید متوقف می‌شود. مقاومت به ماکرولیدها بعلت متیلاسیون جزء ۲۳S *rRNA* است که به واسطه این عمـل از اتصال آنتی‌بیوتیک جلوگیری می‌شود. سایر مکانیسم‌های مقاوم عبارتند از: غیرفعـال کـردن آنزیمـی ماکرولیـدها (ماننـد اسـترازها، فسفوریلازها، گلیکوزیدازها) یا موتاسیون در ۲۳S *rRNA* و پروتئین‌های ریبوزومی است.

کلیندامایسین

کلیندامایسین (در خانواده آنتی‌بیوتیک‌های لینکوزآمید قرار دارد) مشتقی از لینکومایسین بوده که از استرپتومیسس لینکولنسـیس بـه دست می‌آید. مانند کلرامفنیکل و ماکرولیدها، کلیندامایسین از طویل شدن پروتئین با اتصال به ریبـوزوم ۵۰S جلـوگیری بـه عمـل می‌آورد. این آنتی‌بیوتیک پپتیدیل ترانسفراز را به وسیله ممانعت در اتصال کمپلکس آمینواسـید ـ آسـیل ـ *tRNA* مهـار مـی‌کنـد. کلیندامایسین علیه استافیلوکوک‌ها و باسیل‌های گرم منفی بی‌هوازی فعال بـوده و عمومـاً علیـه باسـیل‌هـای گـرم منفـی هـوازی غیرفعال است. متیلاسیون ۲۳S *rRNA* منبع مقاومت باکتریایی علیه کلیندامایسین است. از آنجایی کـه هـم اریترومایسـین و هـم کلیندامایسین می‌توانند این نوع مقاومت آنزیماتیـک (بـه واسـطه پلاسـمید) را القـاء کننـد، مقاومـت متقـاطع بـین ایـن دو رده از آنتی‌بیوتیک مشاهده شده است.

استرپتوگرامین‌ها

این دسته از آنتی‌بیوتیک‌ها جزء پپتیدهای حلقوی که توسط گونه‌های استرپتومایسس تولید می‌شود، قرار دارند. این آنتی‌بیوتیک‌هـا به صورت ترکیبی از استرپتوگرامین‌های گروه *A* و گروه *B* آن هم به صورت سینرژیسم باعث ممانعت از سنتز پروتئین‌ها می‌شوند. آنتی‌بیوتیک پر مصرف این گروه *کوئینوپریستین ـ دالفوپریستین*[1] با نام تجاری سینرسید می‌باشد.

دالفوپریستین با اتصال به زیرواحد ۵۰S ریبوزومی و در نتیجه تغییر ساختمان آن باعث تسـهیل اتصـال کوئینوپریسـتین مـی‌شـود. دالفوپریستین مانع ازطویل شدن زنجیره پپتیدی می‌شود و کوئینوپریستین موجب جدا شدن زنجیـره پپتیـدی بـه صـورت نـاقص از ریبوزوم می‌گردد. این داروهای ترکیبی علیه استافیلوکوک‌ها، استرپتوکوک‌ها و انتروکوکوس فسیوم (البته نه انتروکوکوس فکالیس) به کار می‌روند. استفاده از این آنتی‌بیوتیک‌ها در درمان عفونت‌های ناشی از انتروکوکوس فسیوم پیشنهاد می‌شود.

ممانعت از سنتز اسید نوکلئیک

کینولون‌ها

کینولون‌ها (جدول ۱۱– ۳) عوامل شیمیایی مصنوعی (سـنتزی) هسـتند کـه *DNA* ژیـراز (تـوپرایزومراز *II*) یـا تـوپرایزومراز *IV* باکتریایی (مورد نیاز برای همانندسازی و نوترکیبی *DNA*)را مهار می‌کنند. نالیدیکسیک اسید جهت درمان عفونـت‌هـای دسـتگاه ادراری ناشی از باکتری‌های گرم منفی استفاده می‌شود، اما به هر حال مقاومت نسبت به این دارو (نالیدیکسیک اسید) به سرعت رو به افزایش است و به همین دلیل استفاده از آن محدود شده است. این دارو امروزه توسط کینولـون‌هـای جدیـدتر و فعـال‌تـر نظیـر *سپیروفلوکساسین*، *لووفلوکساسین* و *گاتی فلوکساسین* و *موکسی‌فلوکساسین* جایگزین شده اسـت. کینولـون‌هـای جدیـدتر (کـه بـه عنوان فلوروکینولون‌ها معرفی شده‌اند) از تغییر در ساختمان حلقه مرکزی کینولونی ایجاد می‌شوند. این آنتی‌بیوتیک‌ها فعالیت بسـیار خوبی علیه باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی دارند.

[1] *Quinupristin - dalfopristin*

البته مقاومت به این آنتی‌بیوتیک‌ها به سرعت در سودوموناس و استافیلوکوک‌های مقاوم به اگزاسیلین و انتروکوکوس گسترش یافته است.

مقاومت به کینولون بعلت جهش کروموزومی در ژن‌های ساختمانی کدکننده *DNA* ژیراز یا توپوایزومراز *IV* است. تغییر این زیرواحد مکانیسم اصلی مقاومت باکتری به این دسته از آنتی‌بیوتیک‌هاست. اگرچه کاهش ورود آنتی‌بیوتیک به داخل سلول باکتری مکانیسم دیگر مقاومت است. کاهش ورود آنتی‌بیوتیک از تغییر در پروتئین‌های پورین سطح باکتری ناشی می‌شود. هر دو مکانیسم مقاومت در اثر جهش کروموزومی اتفاق می‌افتد.

جدول ۱۱-۳ کینولون‌ها

آنتی‌بیوتیک‌ها	محدوده فعالیت
طیف محدود (نالیدیکسیک اسید)	فعالیت انتخابی بر ضد باسیل‌های گرم منفی، روی گرم مثبت‌ها بی‌اثر
طیف گسترده (سیپروفلوکساسین، لووفلوکساسین، افلوکساسین)	آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف با فعالیت بر ضد باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی
طیف وسیع (گاتی فلوکساسین، موکسی فلوکساسین، کلینافلوکساسین)	آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف با فعالیت افزایش یافته بر ضد باکتری‌های گرم مثبت (به خصوص استافیلوکوکوس و استرپتوکوکوس) در مقایسه با کینولون‌های اولیه، فعالیت بر ضد باسیل‌های گرم منفی شبیه سیپروفلوکساسین و سایر کینولون‌های مربوطه است.

ریفامپین و ریفابوتین

ریفامپین مشتق نیمه سنتزی ریفامایسین *B* است که به وسیله استرپتومایسس مدیترانه‌ای تولید می‌شود و با اتصال به *RNA* پلیمراز وابسته به *DNA* مانع از سنتز *RNA* می‌شود. ریفامپین برای مایکوباکتریوم توبرکلوزیس باکتریسیدال و برعلیه کوکسی‌های گرم مثبت هوازی شامل استافیلوکوک‌ها و استرپتوکوک‌ها بسیار فعال است. از آنجایی که مقاومت به این آنتی‌بیوتیک می‌تواند به سرعت ایجاد شود، ریفامپین معمولاً به صورت ترکیب با یک یا چند آنتی‌بیوتیک مؤثر به کار می‌رود. مقاومت به ریفامپین در باکتری‌های گرم مثبت بعلت جهش کروموزومی است. باکتری‌های گرم منفی به طور ذاتی نسبت به ریفامپین مقاومت دارند، چرا که این باکتری‌ها موجب کاهش ورود آنتی‌بیوتیک‌های هیدروفوب می‌شوند. *ریفابوتین*، مشتق ریفامایسین بوده که نحوه اثر آن مانند ریفامپین است و به طور اختصاصی علیه مایکوباکتریوم آویوم مؤثر است.

مترونیدازول

مترونیدازول در ابتدا به عنوان داروی خوراکی برای درمان واژینیت تریکوموناسی معرفی شد، ولی بعدها در معالجه آمیبیاز، ژیاردیازیس و عفونت‌های خطرناک ناشی از باکتری‌های بی‌هوازی (باکتروئیدس فراژیلیس) مؤثر واقع شد. مترونیدازول فعالیت قابل توجهی علیه باکتری‌های هوازی یا بی‌هوازی اختیاری ندارد. خاصیت ضد میکروبی مترونیدازول از احیای گروه نیترو توسط نیتروردوکتاز باکتریایی ناشی می‌شود. در نتیجه این عمل ترکیبات سیتوتوکسیک ایجاد می‌شود که *DNA* ی باکتری را تخریب می‌کند. مقاومت به مترونیدازول یا در نتیجه کاهش ورود آنتی‌بیوتیک به داخل باکتری و یا در نتیجه حذف ترکیبات سیتوتوکسیک است.

آنتی‌متابولیت

سولفونامیدها آنتی‌متابولیت‌هایی هستند که با پاراآمینوبنزوئیک اسید رقابت می‌کنند. نتیجه این رقابت مهار سنتز یا ممانعت از سنتز اسیدفولیک (ترکیب مورد نیاز برخی ارگانیسم‌ها) است. از آنجایی که پستانداران اسیدفولیک را نمی‌توانند سنتز کنند، بنابراین سولفونامیدها در متابولیسم سلول‌های پستانداران اختلال ایجاد نمی‌کنند. *تری‌متوپریم* یکی دیگر از آنتی‌متابولیت‌هاست که با ممانعت از عمل آنزیم دی‌هیدروفولات ردوکتاز مانع از متابولیسم اسید فولیک می شود، در نتیجه از تبدیل دی‌هیدروفولات به تتراهیدروفولات جلوگیری می‌شود و نهایتاً عدم تشکیل هیدورفولات منجر به توقف سنتز تیمیدین، بعضی پورین‌ها، متیونین و گلیسین می شود. تری متوپریم به طور معمول با سولفامتوکسازول ترکیب شده و یک ترکیب سینرژیستیک فعال ایجاد شود که می‌تواند در دو مرحله سنتز اسیدفولیک را مختل نماید. *داپسون* و *پاراآمینوسالیسیلیک* اسید نیز آنتی‌فولات هستند که برای معالجه عفونت‌های مایکوباکتریومی بکار می روند. سولفونامیدها علیه طیف وسیعی از ارگانیسم‌های گرم منفی و گرم مثبت مانند نوکاردیا، کلامیدیا و برخی پروتوزوآها مؤثر هستند. سولفونامیدهایی با زمان فعالیت کوتاه (مانند سولفی‌سوکسازول)، داروی انتخابی برای درمان عفونت‌های حاد دستگاه ادراری ناشی از باکتری‌هایی نظیر اشرشیاکلی است. تری‌متوپریم ـ سولفامتوکسازول علیه میکروارگانیسم‌های گرم مثبت و منفی مؤثر است. همچنین داروی انتخابی برای معالجه عفونت‌های حاد و مزمن دستگاه اداری نیز به حساب می‌آید. از این ترکیب دارویی در درمان عفونت‌های ناشی از *پنوموسیستیس کارینی*، عفونت‌های باکتریایی دستگاه تنفسی تحتانی، عفونت گوش میانی و گونوره‌آی بدون عارضه استفاده می شود.

مقاومت در برابر این آنتی‌بیوتیک‌ها می‌تواند در اثر مکانیسم‌های مختلفی ایجاد شود. باکتری‌هایی مانند سودوموناس ها در نتیجه سدهای نفوذپذیری مقاوم هستند. کاهش میل ترکیبی دی‌هیدروفولات ردوکتاز می‌تواند عامل مقاومت در برابر تری‌متوپریم باشد. علاوه بر آن باکتری‌هایی که از تیمیدین اگزوژن استفاده می‌کنند (مانند انتروکوکوس‌ها) به طور ذاتی در برابر آنتی‌متابولیت‌ها مقاوم هستند.

سایر آنتی‌بیوتیک‌ها

کلوفازیمین نوعی آنتی‌بیوتیک لیپوفیل(چربی دوست) است که به *DNA*ی مایکوباکتریوم‌ها متصل می‌شود. این آنتی‌بیوتیک در برابر مایکوباکتریوم توبرکلوزیس بسیار فعال است و داروی خط اول درمان علیه عفونت مایکوباکتریوم لپره است و به عنوان آنتی‌بیوتیک ثانویه جهت درمان عفونت‌های ایجاد شده توسط سایر گونه‌های مایکوباکتریوم پیشنهاد شده است.

پیرازینامید (*PZA*) علیه مایکوباکتریوم توبرکلوزیس در *pH* پایین فعال است(*pH* فاگولیزوزوم اسیدی است). ، وقتی پیرازینامید در کبد هیدرولیز می‌شود فرم فعال آن یعنی پیرازینوئیک اسید به دست می‌آید که این مکانیسم درستی شناخته نشده است.

خلاصه:

مکانیسم عمل آنتی‌بیوتیک ها	
آنتی‌بیوتیک	عملکرد
شکستن دیواره سلولی پنی‌سیلین سفالوسپورین سفامایسین کارباپنم مونوباکتام	اتصال به PBP_S و آنزیم‌های مسئول سنتز پپتیدوگلیکان
بتالاکتام/ بازدارنده بتالاکتاماز	اتصال به بتالاکتامازها و ممانعت از غیرفعال شدن بتالاکتام
ونکومایسین	ممانعت از تشکیل پیوند عرضی لایه‌های پپتیدوگلیکان
ایزونیازید اتیونامید	ممانعت از سنتز مایکولیک اسید
اتامبوتول	ممانعت از سنتز آرابینوگالاکتان
سیکلوسرین	ممانعت از تشکیل پیوند عرضی لایه‌های پپتیدوگلیکان
پلی‌میکسین	تأثیر بر غشاهای باکتریایی
باسیتراسین	تأثیر بر غشای سیتوپلاسمی و حرکت پیش‌سازهای پپتیدوگلیکان
ممانعت از سنتز پروتئین آمینوگلیکوزید	رهایی زنجیره‌های پپتیدی ناقص از ریبوزوم ۳۰S
تتراسیکلین	ممانعت از طویل شدن پلی‌پپتید در ریبوزوم ۳۰S
اگزازولیدینون	ممانعت از آغاز سنتز پروتئین در ریبوزوم ۵۰S
ماکرولید کلیندامایسین استرپتوگرامین ها	ممانعت از طویل شدن پلی‌پپتید در ریبوزوم ۵۰S
ممانعت از سنتز اسیدنوکلئیک کینولون	اتصال به زیرواحد آلفای DNA ژیراز
ریفامپین ریفابوتین	ممانعت از رونویسی به‌وسیله اتصال به RNA پلیمراز وابسته به DNA
مترونیدازول	متلاشی کردن DNA (زیرا یک ترکیب سیتوتوکسیک است)
آنتی‌متابولیت سولفونامیدها	ممانعت از دی‌هیدروپتروآت سنتاز و برهم زدن سنتز اسیدفولیک
داپسون	ممانعت از دی‌هیدروفولات سنتاز
تری متوپریم	ممانعت از دی‌هیدروفولات ردوکتاز و برهم زدن سنتز اسیدفولیک

فصل چهارم
مکانیزم های بیماری زایی باکتری ها

اهداف فصل

دانشجویان با مطالعه این فصل قادر خواهند بود:

- راههای ورود باکتریها به بدن را با مثال شرح دهند.
- مراحل کلی بیماریزایی باکتریها را توضیح دهند.
- عوامل ویرولانس باکتریها را نام ببرند.
- مکانیزم‌های فرار باکتریها از دفاع‌های میزبان را شرح دهند.

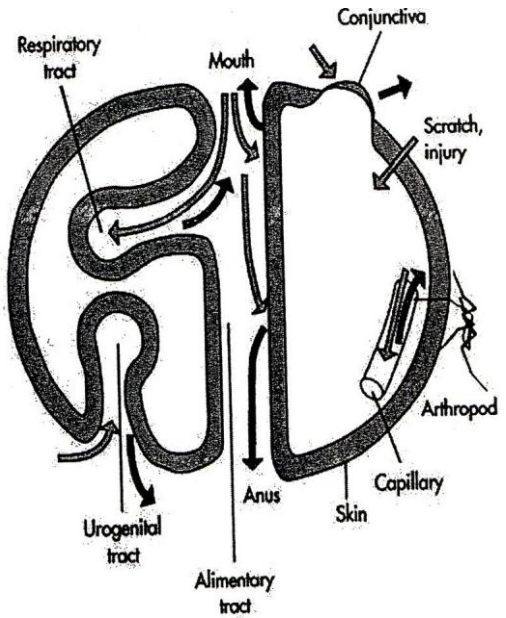
مکانیزم‌های بیماری‌زایی باکتری‌ها

برای هر باکتری، بدن انسان مجموعه‌ای از فضاهای محیطی است که گرما، رطوبت و غذای ضروری را جهت رشد ارگانیزم فراهم می‌کند. باکتری‌ها ممکن است صفات ژنتیکی را کسب نمایند که آنها را قادر می‌سازد وارد محیط شوند (تهاجم یا حمله) یا در شکاف محیطی باقی بمانند (اتصال و کلونیزه شدن)، بتوانند از منابع غذایی استفاده نمایند (با کمک آنزیم‌های تجزیه کننده) و یا از دفاع‌های ایمنی میزبان و پاسخ‌های محافظتی غیرایمنی (مانند *کپسول*) بگریزند. متأسفانه بسیاری از مکانیزم‌هایی که باکتری‌ها برای بقای خود در شکاف‌های محیطی استفاده می‌کنند و یا فرآورده‌های حاصل از رشد آنها با سیستم میزبانی انسانی ناسازگاری دارد. بسیاری از این صفات ژنتیکی *فاکتورهای ویرولانس* یا عوامل بیماری‌زایی هستند که باکتری را قادر به ایجاد بیماری می‌کنند. اکثر باکتری‌های مولد بیماری مستقیماً بافت را تحریک می‌کنند یا برخی از آنها سمومی را تولید می‌کنند که از طریق جریان خون منتشر گردیده و باعث ایجاد بیماری‌زایی در حد وسیع می‌شوند (کادر ۱-۴). ساختمان سطحی باکتری‌ها محرک قدرتمندی برای پاسخ‌های میزبان (فاز حاد: اینترلوکین-۱ [IL-1] اینترلوکین-۸ [IL-8]، فاکتور نکروز دهنده توموری [TNF]) است که می‌تواند منجر به حفاظت شود، اما غالباً عامل مهمی در بروز علایم بیماری (مانند سپسیس) می‌باشد.

همه باکتری‌ها بیماری‌زا نیستند اما برخی از آنها همیشه پس از ایجاد عفونت بیماری را به وجود می‌آورند. بدن انسان با میکروب‌های متعددی کلونیزه شده است (*فلور طبیعی*). بسیاری از آنها عملکرد مهمی را برای میزبان ایفا می‌کنند مانند کمک به هضم غذا و تولید ویتامین‌هایی مانند ویتامین K و از طرفی میزبان را از استقرار میکروب‌های بیماری‌زا مصون می‌دارند. اگر چه بسیاری از این باکتری‌های درونی قادر به ایجاد بیماری هستند ولی آنها به طور طبیعی در مناطقی نظیر مجرای معده روده‌ای، پوست، مجرای فوقانی تنفسی مستقر می‌باشند (شکل ۱-۴) باکتری‌های فلور طبیعی در صورتی که وارد مناطق استریل بدن شوند موجب ایجاد بیماری می‌گردند. *باکتری‌های بیماری‌زا* مکانیزم‌های مختلفی دارند که رشد آنها را با هزینه عملکرد بافت یا اندام میزبان افزایش می‌دهد. علایم بیماری ناشی از آسیب یا فقدان عملکرد بافت یا اندام با پیشرفت پاسخ‌های التهابی میزبان می‌باشد. *باکتری‌های فرصت‌طلب* تنها در افرادی که بیماری زمینه‌ای دارند یا در شرایطی به سر می‌برند که حساسیت‌شان افزایش یافته است تولید بیماری می‌کنند. به عنوان مثال *پسودوموناس آئروجینوزا* در بیماران دچار سوختگی و ریه مبتلایان به فیبروز سیستیک و نیز در بیماران مبتلا به سندروم نقص ایمنی اکتسابی (ایدز) که به عفونت‌های باکتری‌های داخل سلولی مانند مایکوباکتریوم‌ها فوق‌العاده حساس هستند دیده می‌شود.

کادر ۱-۴ مکانیزم‌های ویرولانس باکتری
اتصال
تهاجم
فرآورده‌های حاصل از رشد (گاز، اسید)
توکسین
آنزیم‌های مخرب
پروتئین‌های سیتوتوکسیک
اندوتوکسین
سوپر آنتی‌ژن
القای التهاب حاد
گریز از فاگوسیتوز و پالایش ایمنی
کپسول
مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک و رشد داخل سلولی

علایم بیماری با عملکرد بافت متأثر توصیف می‌شود. *پاسخ‌های سیستمیک* در اثر سم ایجاد می‌شود و سایتوکاین‌ها در پاسخ به عفونت تولید می‌شوند. جدی بودن علایم بیماری وابسته به اهمیت بافت متأثر و حجم خسارت ناشی از عفونت است. عفونت‌های *CNS* همیشه جدی هستند. سویه باکتری یا میزان تلقیح نیز عامل اصلی در تعیین بروز بیماری است که بسیار متغیر است. مثلاً ۲۰۰ باکتری شیگلا برای بیماری شیگلوزیس کافی است یا گاهی مقادیر زیاد تلقیح لازم است (10^8 باکتری برای ویبریوکلرا و کمپیلوباکتر برای عفونت‌های مجرای معده ـ روده‌ای) در حدود 10^8 باکتری است. فاکتورهای میزبان در تعیین پتانسیل بیماری ایجاد شده نقش دارند. به‌عنوان مثال اگر چه در حدود یک میلیون یا بیشتر ارگانیزم سالمونلا برای التهاب معده ـ روده‌ای لازم است و این تعداد برای یک فرد سالم در نظر گرفته شده است تنها ۱۰۰۰ ارگانیزم در فردی که *pH* معده‌اش خنثی می‌باشد برای ایجاد بیماری کافی است. نقص‌های مادرزادی، حالت‌های نقص ایمنی و سایر بیماری‌های وابسته به شرایط خاص ممکن است حساسیت فرد را در برابر عفونت‌ها کاهش دهند.



شکل ۱-۴ سطوح بدن به عنوان مکان‌هایی برای عفونت میکروبی و انتشار آن.

ورود به بدن انسان

برای استقرار یک عفونت، باکتری‌ها ابتدا باید بتوانند وارد بدن شوند (شکل ۱-۴ و جدول ۱-۴). مکانیزم‌های طبیعی دفاع و سدهایی نظیر پوست، مخاط، اپی‌تلیوم مژه‌دار و ترشحات حاوی مواد ضدباکتریایی (مانند لیزوزیم) راه ورود باکتری‌ها را به درون بدن سد می‌کنند. با این وجود چنین موانعی گاهی اوقات در هم شکسته می‌شود (مانند بریده شدن پوست، وجود تومور یا زخم در روده) و راهی جهت ورود باکتری‌ها باز می‌شود یا ممکن است باکتری بر این سد چیره شده و به بدن حمله نماید. در حالت تهاجم، باکتری‌ها قادر به حرکت در جریان خون به سایر نقاط بدن می‌باشند.

پوست حاوی لایه ضخیم و شاخی از سلول‌های مرده است که بدن را در برابر عفونت مصون می‌دارد. با این وجود در اثر بریده شدن پوست به‌طور تصادفی یا با جراحی یا باز شدن آن توسط کاتتر یا سایر ابزار جراحی و باکتری‌ها راهی را برای نفوذ به بدن می‌یابند. به عنوان مثال استافیلوکوکوس اورئوس و استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس که بخشی از فلور طبیعی پوست هستند از طریق شکستن سد دفاعی پوست وارد بدن می‌شوند و موجب بروز مشکل حاد در افرادی که کاتتر یا ابزار درون‌رگی استفاده می‌کنند می‌شوند.

دهان، بینی، مجرای تنفسی، گوش، چشم، مجرای ادراری ـ تناسلی و مقعد مکان‌هایی هستند که باکتری می‌تواند از آن راه وارد بدن شوند. این مناطق باز طبیعی در پوست و حفرات بدن با استفاده از موانع طبیعی مانند مخاط و اپی‌تلیوم مژه‌دار که مجرای فوقانی تنفسی را مفروش کرده است. همچنین لیزوزیم و سایر ترشحات ضدباکتریایی در اشک، مخاط، اسید و صفرا در مجرای معده ـ روده‌ای محافظت می‌شوند. اما بسیاری از باکتری‌ها از این موانع می‌گریزند و این سدها هیچ اثری بر آنها ندارند. مثلاً غشای خارجی باکتری‌های گرم منفی آنها را در برابر لیزوزیم، اسید و صفرا مصون می‌دارد. به همین دلیل آنها می‌توانند در مجرای معده ـ روده‌ای کلونیزه شوند. برخی از این انتروباکتری‌ها دارای عملکرد مفیدی مانند تولید ویتامین K هستند. این باکتری‌های درون‌زاد به طور طبیعی خوش‌خیم بوده و حفرات بدن را با استقرارشان حفاظت می‌کنند. با این وجود به محض ورود در نقاط استریل بدن مانند پریتوان و جریان خون از سد طبیعی بدن می‌گذرند. بهترین مثال در این مورد بیماران مبتلا به تومور کولون هستند که در اثر باکتری‌های روده‌ای دچار سپتی‌سمی (عفونت خون‌زاد) می‌شوند.

جدول ۱-۴ راه‌های ورود باکتری

روش	مثال
بلعیدن	*گونه‌های سالمونلا، گونه‌های شیگلا، پرسینیا انتروکولیتیکا، اشریشیاکلی انتروتوکسینوژن، گونه‌های ویبریو، گونه‌های کمپیلوباکتر، کلستریدیوم بوتولینوم، باسیلوس سرئوس، گونه‌های لیستریا، گونه‌های برومبلا*
استنشاق	*گونه‌های مایکوباکتریوم، گونه‌های نوکاردیا، مایکوپلاسما پنومونیه، گونه‌های لژیونلا، بوردتلا، کلامیدیاپسی تاسی، کلامیدیا پنومونیه، گونه‌های استرپتوکوکوس*
تروما	*کلستریدیوم تتانی*
فرورفتن سوزن	*استافیلوکوکوس اورئوس، گونه‌های پسودوموناس*
نیش بندپایان	*گونه‌های ریکتزیا، گونه‌های ارلیشیا، گونه‌های کوکسیلا، گونه‌های فرانسیسلا، گونه‌های بورلیا، یرسینیاپستیس*
انتقال جنسی	*نیسریاگونوره‌آ، کلامیدیا تراکوماتیس، تریپونماپالیدوم*

کلونیزاسیون، اتصال و تهاجم

مجرای دستگاه معده ـ روده‌ای به‌طور طبیعی با باکتری‌های مفید و خوش‌خیم و بی‌آزار کلونیزه شده است. در برخی موارد شرایط محیطی تعیین می‌کنند که آیا باکتری مستقر خواهد شد یا نه. مثلاً باکتری لژیونلا در ریه رشد می‌کند اما نمی‌تواند به سرعت منتشر شود چون قادر به تحمل دماهای بالای $۳۵^{\circ}C$ نمی‌باشد. کلونیزاسیون مکان‌های استریل طبیعی مانند ریه بستگی به نقص در مکانیزم‌های دفاعی یا به‌وجود آمدن دروازه‌ای جهت ورود باکتری دارد. بیماران مبتلا به فیبروز سیستیک دارای چنین نقصی هستند چون عملکرد مولکولی اپی‌تلیال مژه‌ای کاهش یافته و ترشحات مخاطی نیز تغییر کرده است. این بیماران از کلونیزاسیون *استافیلوکوکوس اورئوس* و *پسودوموناس آروژینوزا* در رنجند. باکتری‌ها ممکن است به مکانیزم‌های خاصی نیاز داشته باشند که آنها را قادر به اتصال و کلونیزاسیون در سطوح مختلف بدن می‌سازند (جدول ۲-۴).

چنان‌چه باکتری بتواند به سطح سلول اپی‌تلیال یا اندوتلیال مثانه، روده و عروق خونی بچسبد، با شستشو پاک نمی‌شود و این امر امکان کلونیزاسیون باکتری در بافت را فراهم می‌سازد. به عنوان مثال عملکرد طبیعی مثانه در اثر استقرار باکتری در دیواره آن مختل می‌شود. اشریشیاکلی و سایر باکتری‌ها دارای مولکول‌های چسبندگی هستند که به گیرنده‌های اختصاصی موجود بر روی سطح بافت می‌چسبند و این امر آنها را از کنده شدن مصون می‌دارد. بسیاری از این پروتئین‌های چسبندگی در نوک فیمبریه (پیلی) قرار دارند و به طور محکم به قندهای اختصاصی موجود بر روی بافت هدف متصل می‌شوند (این فعالیت اتصال به قند در پروتئین‌های لاکتین دیده می‌شود). به عنوان مثال اشریشیاکلی خصوصاً اکثر سویه‌های عامل مولد پیلونفریت عامل چسبنده فیمبریه‌ای را به نام فیمبریه P تولید می‌کنند. این چسبنده (ادهسین) می‌تواند به گیرنده‌های آلفا ـ D ـ گالاکتوزیل ـ بتا ـ D ـ گالاکتوزید (Gal-Gal) متصل شود. این ماده بخشی از ساختار آنتی‌ژن گروه خونی P بر روی گلبول‌های قرمز انسان و سلول‌های اورواپی‌تلیال است. پیلی‌های نیسریاگونوره‌آ نیز عامل ویرولانس مهمی به حساب می‌آید. آنها قادرند به این وسیله به گیرنده‌های اولیگوساکاریدی موجود بر روی سلول‌های اپی‌تلیال بچسبند. ارگانیزم‌هایی مانند یرسینیا، بوردتلا پرتوزیس و مایکوپلاسما پنومونیه پروتئین‌های چسبندگی را بروز می‌دهند که بر روی فیمبریه قرار ندارند. استرپتوکوکوس پایوژنز از لیپوتیکوئیک اسید و پروتئین F (به فیبرونکتین می‌چسبد) جهت اتصال به سلول‌های اپی‌تلیال استفاده می‌کند.

نوعی سازگاری در باکتری‌ها به واسطه تولید بیوفیلم در اتصال به ابزار خارجی جراحی نظیر دریچه‌های مصنوعی یا کاتترهای کار گذاشته شده دیده می‌شود. باکتری‌های موجود در بیوفیلم در داخل شبکه چسبناک پلی‌ساکاریدی که سلول‌ها را در کنار یکدیگر نگه می‌دارد به سطوح می‌چسبند. پلاک دندانی مثالی از یک بیوفیلم است. ماتریکس بیوفیلم می‌تواند باکتری‌ها را از دفاع‌های میزبانی و آنتی‌بیوتیک مصون دارد.

با وجود این‌که برخی باکتری‌ها فاقد مکانیزم‌هایی هستند که بتوانند از عرض پوست عبور نمایند. برخی از آنها قادر به عبور از عرض غشاهای مخاطی و سایر موانع بوده و خود را به مکان‌های استریل طبیعی و بافت‌های بسیار حساس رسانند. این باکتری‌های مهاجم هم قادر به تخریب این غشاها بوده و هم این‌که می‌توانند از طریق این غشاها به سلول‌ها نفوذ پیدا کنند.

جدول۲-۴ مثال‌هایی از مکانیزم‌های اتصال باکتریایی		
میکروب	**ادهسین**	**گیرنده**
استافیلوکوکوس اورئوس	لیپوتیکوئیک اسید	ناشناخته
گونه‌های استافیلوکوکوس	لایه لعابی	ناشناخته
استرپتوکوکوس گروه A	کمپلکس پروتئینی *LTA-M*	فیبرونکتین
استرپتوکوکوس پنومونیه	پروتئین	*N*– استیل هگزوز آمین ـ گالاکتوز
اشریشیاکلی	فیمریه نوع ۱ فاکتور کلونیزاسیون فیمبریه فیمبریه *P*	*D* ـ مانوز گانگلیوزید *GM* گلیکولیپید گروه خونی *P*
سایر اعضای خانواده انتروباکتریاسیه	فیمبریه نوع ۱	*D* – مانوز
نیسریا گونوره‌آ	فیمبریه	گانگلیوزید *GD1*
تریپونما پالیدوم	*P1* ، *P2* و *P3*	فیبرونکتین
گونه‌های کلامیدیا	لکتین سطح سلول	*N* ـ استیل گلوکز آمین
مایکوپلاسما پنومونیه	پروتئین *P1*	سیالیک اسید
ویبریوکلرا	پیلی نوع ۴	فوکوز و مانوز

سالمونلا، *شیگلا* و *یرسینیا* باکتری‌های روده‌ای هستند که با تولید پروتئین‌های تهاجمی به صورت ناگهانی به سلول‌های *M* کولون متصل شده و با این عمل باعث تحریک سلول‌ها و در نتیجه دخول باکتری به سلول‌ها می‌شوند. *شیگلا* می‌تواند وارد سلول‌های مجاور شده و آنها را آلوده نماید. *سالمونلا* نیز با عبور از میان سلول‌ها باعث ایجاد عفونت سیستمیک می‌شود. گونه‌های *سالمونلا* و گونه‌های *اشریشیاکلی انتروپاتوژن* نوعی سیستم پروتئینی را رمزگذاری می‌کنند که باعث تهاجم به جزایر پاتوژنیستی *DNA* می‌شوند. این مناطق یا *جزایر پاتوژنیستی* مناطق بزرگی بر روی کروموزوم بوده و یکسری ژن‌های عامل ویرولانس و بیماری‌زایی هستند. به همین دلیل هر پروسه بیماری‌زایی (ویرولانس) نیاز به بیان هم‌زمان چندین ژن کد شده در مناطق فوق دارد. این ژن‌ها ممکن است به وسیله علایم تحریکی (مانند دمای روده) فعال شده و موجب انتقال یک واحد مستقل یا مناطق مختلف به یک کروموزوم یا باکتری دیگر شود. این مناطق و جزایر در سایر باکتری‌هایی که ژن‌های بیماری‌زا را کد می‌کنند هم یافت می‌شوند.

عملکردهای پاتوژنیک باکتری‌ها

تخریب بافتی

محصولات ناشی از رشد باکتری‌ها به ویژه پدیده تخمیر که منجر به تولید اسید و گاز و سایر فرآورده‌های جانبی می‌شود برای بافت سمی است. علاوه بر آن *بسیاری از باکتری‌ها، آنزیم‌های تخریب‌کننده‌ای* را تولید می‌کنند که جهت تأمین نیازهای غذایی ارگانیزم بافت را تجزیه کرده و انتشار باکتری را افزایش می‌دهد، به ویژه چنانچه عروق خونی درگیر شوند. به عنوان مثال *کلستریدیوم پرفرینجنس* که بخشی از فلور طبیعی مجرای معدی ـ روده‌ای است به عنوان پاتوژن فرصت‌طلب در بافتی که فاقد اکسیژن است مستقر شده و موجب ایجاد گانگرن گازی می‌شود. این باکتری‌های بی‌هوازی آنزیم‌ها (نظیر فسفولیپاز *C*، کلاژناز، پروتئاز، هیالورونیداز)، سموم مختلف، اسید و گاز ناشی از متابولیسم باکتری تولید می‌کنند که به تخریب بافت ختم می‌شود. استافیلوکوک‌ها آنزیم‌های مختلفی را تولید می‌کنند که محیط بافتی را تغییر می‌دهند. این آنزیم‌ها عبارتند از هیالورونیداز، *DNAse*، فیبرینولیزین و لیپاز. استرپتوکوک‌ها نیز آنزیم‌هایی را تولید می‌کنند که شامل استرپتولیزین *S*، *O*، هیالورونیداز و استرپتوکینازها هستند. این آنزیم‌ها پیشرفت عفونت را تسهیل کرده و آن را انتشار می‌دهند.

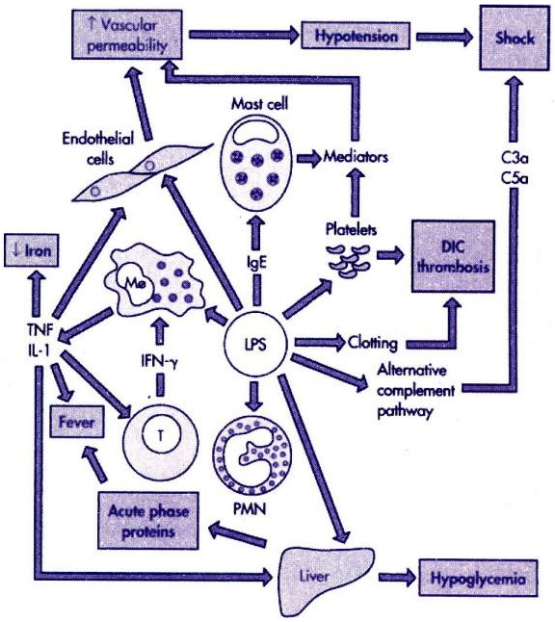
توکسین

توکسین های باکتریایی ترکیباتی هستند که مستقیماً به بافت آسیب رسانده یا موجب فعال شدن فعالیت بیولوژیک تخریبی می‌گردند. سموم و فعالیت‌های شبه سمی آنزیم‌های مخربی هستند که موجب لیز سلول می‌گردند، پروتئین‌های اتصال یابنده به گیرنده اختصاصی بوده که واکنش‌های سمی را در بافت هدف اختصاصی آغاز می‌کنند. ترکیبات دیواره سلولی نوعی پاسخ سیستمیک (مانند تب) را شروع می‌سازند که در اثر افزایش رهاسازی سایتوکاین‌ها می‌باشد. در بسیاری از موارد سم به‌طور کامل عامل ایجاد علایم ویژه بیماری است مانند *سم تولید شده* در غذا در مسمومیت غذایی ناشی از *استافیلوکوکوس اورئوس*، *باسیلوس سرئوس* و *بوتولیسم* ناشی از *کلستریدیوم بوتولینوم*. مسمومیت غذایی ناشی از تولید سم زودتر از سایر اشکال گاستروانتریت ظاهر می‌گردد. با این وجود چون باکتری‌ها برای ایجاد علایم بیماری نیازی به تکثیر ندارند سم می‌تواند به‌طور عمودی در جریان خون منتشر شود که علایم بیماری در مکانی دورتر از مکان عفونت ظاهر می‌گردد مثل کزاز که در اثر کلستریدیوم تتانی به وجود می‌آید و یا سم می‌تواند در سراسر بدن منتشر شود مانند سندروم پوسته پوسته شونده ناشی از *استافیلوکوکوس*.

اندوتوکسین و سایر ترکیبات دیواره سلولی

وجود دیواره سلولی باکتری به‌عنوان هشدار دهنده چند منظوره برای علایم عفونت و نیز فعالیت سیستم‌های محافظت‌کننده بدن عمل می‌کنند. در برخی موارد پاسخ میزبان ممکن است بیش از حد تصور و یا حتی مخاطره‌آمیز باشد. مولکول‌های الگو در این ساختار (*الگوی مولکولی مرتبط با پاتوژن [PAMPS]* به رسپتورهای شبه تول (*TRL*) روی سلول‌های میلوئید متصل می‌شوند و تولید سایتوکاین‌ها را تحریک می‌کنند. در بعضی موارد این پاسخ‌های ایمنی گسترش پیدا می‌کند و حتی ممکن است برای بیمار تهدیدکننده باشد. در طی عفونت ناشی از باکتری‌های گرم مثبت، *پپتیدوگلیکان* و فرآورده‌های حاصل از شکستن آن نظیر *تیکوئیک اسید* و *لیپوتیکوئیک اسید* موجب ایجاد پاسخ‌های شبه سمی تب‌زا تحت عنوان *پاسخ‌های فاز حاد تب‌زا* می‌گردند. *لیپوپلی‌ساکارید* (*LPS*) ناشی از باکتری‌های گرم منفی می‌توانند به‌عنوان یک فعال کننده قدرتمند واکنش‌های التهابی و پروتئین‌های فاز حاد باشند. *بخش لیپید A لیپوپلی‌ساکارید* مسئول فعالیت اندوتوکسین است. *اندوتوکسین* زیاد شبیه اگزوتوکسین نیست و *تنها باکتری‌های گرم منفی اندوتوکسین* می‌سازند.

باکتری‌های گرم منفی اندوتوکسین را در طی عفونت رها می‌سازند. اندوتوکسین به گیرنده‌های اختصاصی موجود بر روی ماکروفاژها، سلول‌های *B* و سایر سلول‌ها متصل شده و موجب برانگیختن و تولید و رهاسازی *سایتوکاین‌های فاز حاد* مانند *IL*-1 ، *TNF*-α ، *IL*-8 و پروستاگلاندین‌ها می‌شود (شکل ۲-۴).



شکل ۲-۴ فعالیت‌های متنوع لیپوپلی ساکارید (*LPS*). اندوتوکسین برعلیه همه مکانیسم‌های ایمنی فعالیت دارد. مانند مسیر انعقاد خون که *LPS* یکی از قوی‌ترین محرک‌های ایمنی شناخته شده است. *DIC*= انعقاد درون عروقی منتشر *INF-γ* = اینترفرون گاما، *IgE*= ایمونوگلوبولین، *IL-1*= اینترلوکین یک، *PMN*= سلول‌های چندهسته‌ای (نوتروفیل)، *TNF*= فاکتور نکروز دهنده موتور

اندوتوکسین همچنین موجب برانگیختن رشد سلول‌های *B* (به صورت میتوژن) می‌شود. در غلظت‌های پایین، اندوتوکسین پاسخ‌های حفاظتی نظیر تب، گشاد شدن عروق و فعال شدن پاسخ‌های ایمنی و التهابی را برمی‌انگیزد. با این وجود میزان اندوتوکسین در خون بیماران مبتلا به *سپسیس باکتریایی ناشی از گرم منفی‌ها*. (وجود باکتری در خون) می‌تواند بسیار بالا باشد و پاسخ علیه آن نیز زیاد بوده به نحوی که منجر به شوک و احتمالاً مرگ می‌شود (کادر ۲-۴). غلظت‌های بالای اندوتوکسین موجب فعال کردن مسیر تناوبی یا آلترناتیو کمپلمان، تب بالا، کاهش فشار خون، شوک در اثر گشادی و سوراخ شدن مویرگ و انعقاد درون رگی منتشر در اثر فعال شدن مسیر انعقادی خون گردد. تب بالا، پتشی (ضایعات پوستی ناشی از سوراخ شدن یا نشت مویرگی) و علایم شوک (ناشی از افزایش قابلیت نفوذپذیری عروق) مرتبط با عفونت نیسریا مننژیتیدیس می‌تواند در ارتباط با رهاسازی مقادیر زیاد اندوتوکسین در طی عفونت باشد.

کادر ۲-۴ سمیت ناشی از اندوتوکسین
تب
لوکوپنی و متعاقباً لوکوسیتوز
فعال‌سازی کمپلمان
ترومبوسایتوپنی
انعقاد درون‌رگی منتشر
کاهش جریان خون محیطی و پرفوزیون به اندام‌های اصلی
شوک
مرگ

اگزوتوکسین

اگزوتوکسین‌ها پروتئین‌هایی هستند که توسط باکتری های گرم مثبت یا باکتری‌های گرم منفی تولید می‌شوند و شامل آنزیم‌های سیتولیتیک و پروتئین‌های متصل شونده به گیرنده که یا باعث تغییر عملکرد سلول یا موجب مرگ آنها می‌شوند. در بسیاری از موارد ژن توکسین بر روی یک پلاسمید قرار دارد (توکسین *کزاز در باکتری کلستریدیوم تتانی*، *LT* و *ST* در اشریشیاکلی انتروتوکسینوژن) یا روی یک فاز لیزوژن *(کورینه باکتریوم دیتفریه و کلستریدیوم بوتولینوم)* است. مثالی از یک توکسین سیتولیتیک سم آلفا (فسفولیپاز *C*) ناشی از *کلستریدیوم پرفرینجنس* است که به طور آنزیماتیک به اسفنگومیلین و سایر فسفولیپیدهای غشا حمله کرده و موجب لیز سلول می‌شود.

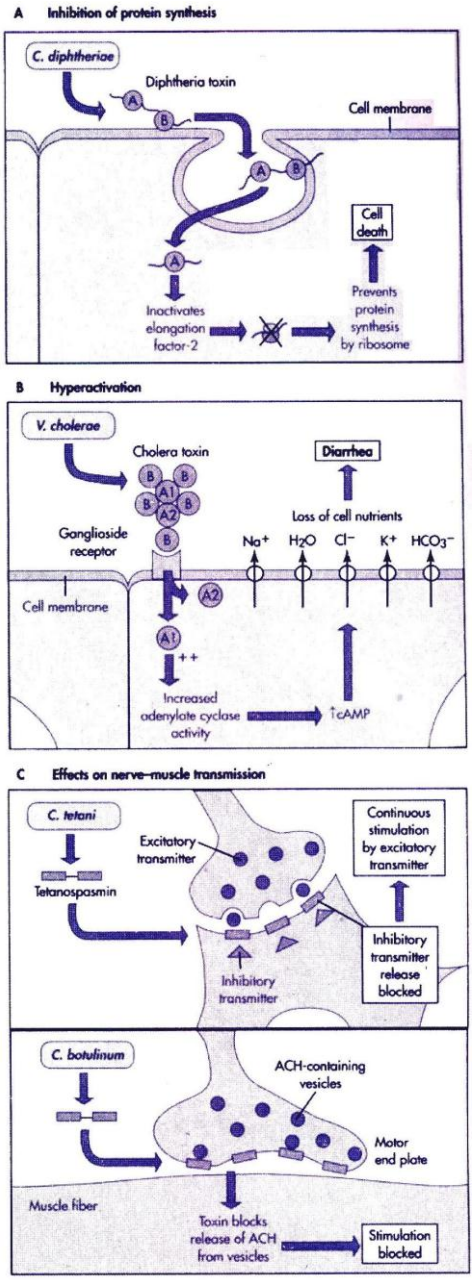
بیشتر توکسین ها دارای ساختمان دایمری و به صورت زیرواحدهای *A* و *B* هستند. قسمت *B* از توکسین دو قسمتی *A-B* به گیرنده اختصاصی سطح سلول متصل شده و سپس زیرواحد *A* به درون بخش داخلی سلول منتقل شده و در آنجا آسیب سلولی ایجاد می‌کند. بافت‌های هدف این توکسین ها مشخص و محدود هستند (شکل ۳-۴ و جدول ۳-۴).

اهداف بیوشیمیایی توکسین *A-B* شامل ریبوزوم، مکانیزم‌های انتقالی، پیام‌های داخل سلولی (مانند آدنوزین مونوفسفات حلقوی [*cAMP*]، اعمال پروتئین *G*) بوده که منجر به اثراتی مانند اسهال، از دست رفتن اعمال عصبی و در نهایت مرگ میشود.

سوپر آنتی‌ژن‌ها نیز گروه ویژه‌ای از توکسین ها هستند (شکل ۴-۴) که مولکول‌های شبه سمی می‌باشند. این‌ها سلول‌های *T* را از طریق اتصال به گیرنده سلول *T* و *مولکول‌های MHCII روی سلول‌های دیگر بدون نیاز به آنتی‌ژن فعال می‌سازند و این عملکرد موجب فعال شدن غیراختصاصی سلول‌های* T *شده می‌تواند موجب بروز پاسخ‌های شبه اتوایمنی خطرآفرین در اثر برانگیختن مقادیر عظیمی از اینترلوکین‌ها* مانند *IL-1* و *IL-2* شوند. این سوپرآنتی‌ژن‌ها، سلول‌های *T* را برمی‌انگیزند و نیز می‌توانند منجر به مرگ سلول‌های *T* بیان‌کننده گیرنده اختصاصی سلول *T* شود و در نتیجه پاسخ ایمنی روی نمی‌دهد. سوپرآنتی‌ژن‌ها شامل توکسین سندروم شوک سمی استافیلوکووکوس اورئوس، انتروتوکسین‌های استافیلوکوکوس، توکسین اریتروژن *A* و یا *C* استرپتوکوکوس پایوژنز هستند.

جدول ۳-۴ ویژگی‌های سموم باکتریایی نوع *A-B*

سم	ارگانیزم	جایگاه ژنی	ساختار زیرواحدی	گیرنده سلول هدف	اثرات بیولوژیک
توکسین های سیاه‌زخم	باسیلول آنتراسیس	پلازمیدی	سه قسمت جداگانه پروتئینی (*EF*،*LF* و *PA*)	ناشناخته، احتمالاً گلیکوپروتئینی	*EF+PA*: افزایش میزان *cAMP* سلول هدف و ادم موضعی *LF+PA*: مرگ سلول‌های هدف و حیوانات آزمایشگاهی
توکسین آدنیلات سیکلاز بوردتلا	گونه‌های بوردتلا	کروموزومی	*A-B*	ناشناخته، احتمالاً گلیکولیپیدی	افزایش سطح *cAMP* سلول هدف، تغییر عملکرد سلولی یا مرگ آن
توکسین بوتولینوم	کلستریدیوم بوتولینوم	فاژی	*A-B*	احتمالاً گانگلیوزیدی (*GD1b*)	کاهش رهاسازی استیل کولین پیش‌سیناپسی، فلج شل
توکسین کلرا	ویبریوکلرا	کروموزومی	*A-5B*	گانگلیوزید (*GM1*)	فعال‌سازی آدنیلات سیکلاز، افزایش سطح *cAMP*، اسهال ترشحی
توکسین دیفتری	کورینه باکتریوم دیفتریه	فاژی	*A-B*	رسپتورهای فاکتورهای رشد	ممانعت از سنتز پروتئین مرگ سلولی
انتروتوکسین‌های حساس به حرارت	اشریشیاکلی	پلازمیدی	مشابه یا دقیقاً مانند سم کلرا	مشابه یا دقیقاً همانند سم کلرا	--
اگزوتوکسین A پسودوموناس	پسودوموناس آئروژینوزا	کروموزومی	*A-B*	ناشناخته اما متفاوت از سم دیفتری	مشابه یا دقیقاً همانند سم دیفتری
توکسین شیگا	شیگلا دیسانتری	کروموزومی	*A-5B*	گلیکوپروتئین یا گلیکولیپید	ممانعت از سنتز پروتئین، مرگ سلول
توکسین شبه شیگا	گونه‌های شیگلا، E.Coli	فاژی	مشابه یا دقیقاً همانند توکسین شیگا	مشابه یا دقیقاً همانند سم شیگا	--
توکسین کزاز	کلستریدیوم تتانی	پلازمیدی	*A-B*	گانگلیوزید (*GT1*)	کاهش رهاسازی واسطه‌های عصبی از نرون‌های مهارکننده، اسپاسم
توکسین پرتوسیس	بوردتلا پرتوسیس	کروموزومی	*A-5B*	ناشناخته، احتمالاً گلیکوپروتئین	مهار سیگنال ترانس داکشن به وسیله مهار پروتئین *G*

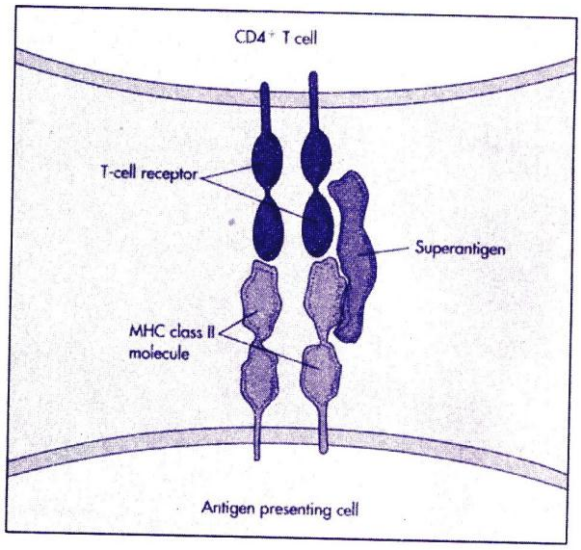


شکل ۳-۴ نحوه عملکرد اگزوتوکسین‌های دایمری *A-B*.
سموم *A-B* باکتریایی اغلب دارای یک مولکول دو زنجیره‌ای هستند. زنجیره *B* موجب ورود باکتری به داخل سلول و زنجیره *A* دارای فعالیت مهاری علیه برخی از اعمال حیاتی می‌باشند.
***cAMP*= آدنوزین مونوفسفات حلقوی،**
***ACH*= استیل کولین**

ایمونوپاتوژنز

در بسیاری از موارد علایم عفونت‌های باکتریایی به علت پاسخ‌های التهابی و یا پاسخ‌های شدید ایمنی در اثر عفونت ایجاد می‌شود. بروز پاسخ‌های فاز حاد نسبت به ترکیبات دیواره سلولی، مخصوصاً اندوتوکسین، که اولین مرحله از پاسخ‌های ضدباکتریایی حفاظت شونده است، ایجاد می‌شود. در ضمن می‌توانند باعث بروز علایم تهدیدکننده‌ای در ارتباط با سپسیس و مننژیت باشند (شکل ۲-۴). آسیب‌های بافتی ناشی از نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها و کمپلمان در ناحیه عفونت و تشکیل گرانولوم ایجاد شده به وسیله سلول‌های *TCD4* و ماکروفاژها در عفونت مایکوباکتریوم توبرکلوزیس در نهایت منجر به تخریب بافت‌ها می‌شود. پروتئین *M* استرپتوکوکوس پایوژنز نوعی قرابت آنتی‌ژنی با بافت‌های قلبی داشته و در نتیجه آنتی‌بادی ضدپروتئین *M* ایجاد شده علیه پروتئین *M* که با بافت‌های قلبی واکنش متقاطع داشته است ایجاد آسیب قلبی و در نتیجه تب روماتیسمی می‌کند. تشکیل کمپلکس‌های

ایمنی در گلومرول‌های کلیه به علت عوارض گلومرولونفریتی پس از عفونت استرپتوکوکی است. همچنین در *کلامیدیا*، *تریپونما* (*سیفلیس*) و *بورلیا* (*عامل بیماری لایم*) و دیگر باکتری‌ها پاسخ ایمنی میزبان منجر به ایجاد علایم بیماری در بیماران می‌شود.



شکل ۴-۴ اتصال سوپرآنتی‌ژن به نواحی بیرونی گیرنده سلول *T* و مولکول‌های *MHCII*

مکانیزم‌های فرار از دفاع‌های میزبان

به طور منطقی می‌توان گفت باکتری‌هایی که مدت طولانی‌تری در میزبان باقی می‌مانند آسیب بیشتری به آن وارد می‌سازند. بنابراین باکتری‌هایی که بتوانند بگریزند قادر به ایجاد بیماری خواهند بود. باکتری‌ها راه‌هایی را برای گریز از شناسایی و اجتناب از مرگ در برابر سلول‌های بیگانه‌خوار پیش می‌گیرند تا به این نحو از سیستم کمپلمان و آنتی‌بادی بگریزند یا آن را غیرفعال سازند. برخی از آنها خود را به واسطه رشد درون سلولی از دسترس پاسخ‌های ایمنی مخفی می‌سازند (کادر ۳-۴). کپسول یکی از مهم‌ترین عوامل ویرولانس است (کادر ۴-۴). این لایه لعابی با احاطه کردن باکتری آن را از پاسخ‌های ایمنی و بیگانه‌خواری حفظ می‌کند. کپسول معمولاً پلی‌ساکاریدی بوده و ایمونوژن ضعیفی است. جنس کپسول استرپتوکوکوس پایوژنز از جنس هیالورونیک اسید ماده‌ای مشابه با بافت همبند انسان بوده و باکتری را از شناسایی سیستم ایمنی مصون می‌دارد. کپسول درست مانند توپ فوتبال لعابی عمل می‌کند که در برگرفتن و هضم آن برای سلول بیگانه‌خوار دشوار است. کپسول باکتری را از محیط فاگولیزوزیم داخل ماکروفاژ یا لوکوسیت مصون می‌دارد. جهش یافته‌های باکتریایی کپسول‌دار که قابلیت تولید کپسول را از دست داده‌اند غیر بیماری‌زا می‌شوند، مانند باکتری‌های *استرپتوکوکوس پنومونیه* و *نیسریا مننژیتیدیس*.

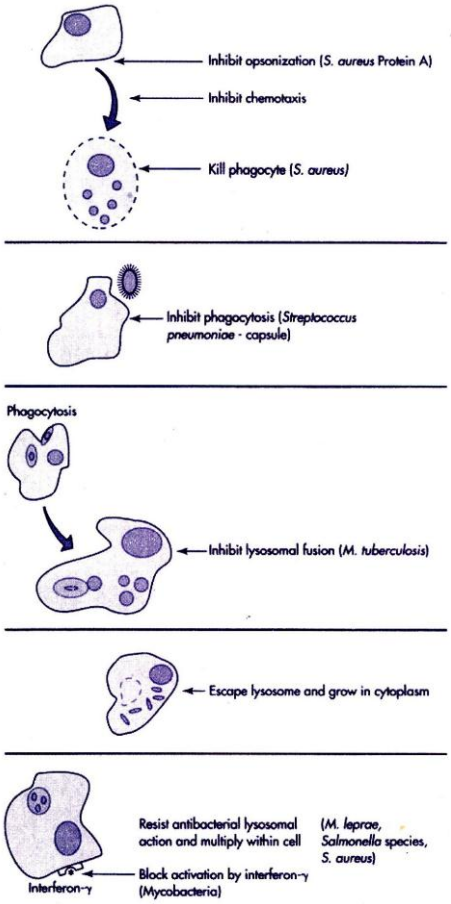
باکتری‌ها از طریق *رشد داخل سلولی* یا *تغییر آنتی‌ژنی* و *غیرفعال کردن آنتی‌بادی* یا *کمپلمان* از دسترس پاسخ‌های آنتی‌بادی پنهان مانده و یا می‌گریزند. باکتری‌هایی که رشد درون سلولی دارند مانند مایکوباکتریوم‌ها، فرانسیسلا، بروسلا، کلامیدیا ریکتزیا هستند. به هر حال جهت کنترل عفونت‌های باکتریایی پاسخ‌های ایمنی سلول‌های *TH1* موجب فعال شدن ماکروفاژها و در نتیجه التهاب می‌شوند (*مایکوباکتریوم توبرکلوزیس*). *نیسریاگونوره‌آ* با تغییر دادن آنتی‌ژن‌های سطحی خود از لحاظ ساختمانی و ساختاری قادر به فرار از پاسخ‌های آنتی‌بادی می‌گردد و تولید پروتئازی می‌کند که منجر به تجزیه ایمونوگلوبولین *A* (*IgA*) می‌شود. با تجزیه *C5a* کمپلمان استرپتوکوکوس پیوژن می‌تواند باعث محدود کردن کموتاکسی لوکوسیت‌ها به محل عفونت شود.

کادر ۳-۴ دفاع‌های میکروبی علیه پالایش ایمنی میزبان
کپسول‌دار شدن
تقلید آنتی‌ژنی
اختفاء آنتی‌ژنی
تغییر آنتی‌ژنی
تولید پروتئازهای ضد ایمونوگلوبولین
تخریب فاگوسیتی
ممانعت از فاگوسیتوز
ممانعت از فیوژن (امتزاج) فاگولیزوزوم
مقاومت به آنزیم‌های لیزوزومی
تکثیر داخل سلولی

کادر ۴-۴ مثال‌هایی از میکروارگانیزم‌های کپسول‌دار
استافیلوکوکوس اورئوس
استرپتوکوکوس پنومونیه
استرپتوکوکوس پاتوژنز (گروه A)
استرپتوکوکوس آگالاکتیه (گروه B)
باسیلوس آنتراسیس
باسیلوس سوبتیلیس
نیسریا گونوره‌آ
هموفیلوس آنفلوانزا
اشریشیاکلی
کلبسیلا پنومونیه
پرسینیاپستیس
کمپیلوباکترفیتوس
باکتروئیدس فراژیلیس
کریپتوکوکوس نئوفرمنس (مخمر)

سلول‌های فاگوسیتیک (نوتروفیل و ماکروفاژ) مهم‌ترین دفاع ضدباکتریایی هستند اما بعضی از باکتری‌ها برای این مشکل به واسطه فرار از راه‌های مختلفی غلبه پیدا می‌کنند. آنها با تولید آنزیم‌های لیزکننده سلول‌های بیگانه‌خوار (مانند استرپتولیزین ناشی از استرپتوکوکوس پایوژنز و یا آلفاتوکسین حاصل از کلستریدیوم پرفرینجس) از دست این سلول‌ها فرار می‌کنند یا می‌توانند از فاگوسیتوز جلوگیری نمایند (کپسول و پروتئین M حاصل از استرپتوکوکوس پایوژنز) و یا از اثرات کشنده داخل سلولی جلوگیری می‌کنند. مکانیزم‌هایی که باکتری‌ها برای حفاظت و محفوظ ماندن از مرگ داخل سلولی به کار می‌برند شامل جلوگیری از ادغام فاگولیزوزوم جهت حفاظت از اثرات باکتری‌کشی آن (گونه‌های مایکوباکتریوم) یا وجود کپسول یا مقاومت‌های آنزیماتیک از جمله عوامل دیگر هستند. به این ترتیب قدرت و توانایی زندگی در داخل سیتوپلاسم سلول میزبان را پیدا می‌کنند (جدول ۴-۴و شکل ۴-۴). مثلاً استافیلوکوک با تولید آنزیم‌هایی از قبیل کاتالاز از اثرات سیستم میلوپراکسیداز می‌کاهد. تعدادی از باکتری‌های داخل سلولی علاوه بر این‌که داخل سلول‌های فاگوسیتوزی باقی می‌مانند می‌توانند از آنجا به عنوان مکانی برای رشد و پنهان ماندن از پاسخ‌های ایمنی استفاده نمایند. یعنی از این طریق و با سوار شدن بر سلول‌های فاگوسیتی در سراسر بدن پخش می‌شوند.

جدول۴-۴ روش‌هایی که به واسطه آن از مرگ فاگوسیتوزی می‌گریزند	
روش	**مثال**
ممانعت از ممزوج شدن فاگولیزوزوم	*گونه‌های لژیونلا، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، گونه‌های کلامیدیا*
مقاومت به آنزیم‌های لیزوزومی	*سالمونلا تیفی موریوم، گونه‌های کوکسیلا، گونه‌های ارلیشیا، مایکوباکتریوم لپره، گونه‌های لیشمانیا*
سازش با تکثیر در سیتوپلاسم	*گونه‌های نیسریا، گونه‌های فرانسیسلا، گونه‌های ریکتزیا*



شکل ۵-۴ راههای مقاومت به فاگوسیتوز

از مهم‌ترین دفاع‌های میزبانی که توسط باکتری‌های سرکوب می‌شود مسیر تناوبی کمپلمان و آنتی‌بادی است. باکتری‌ها به واسطه اختفاء از عملکرد کمپلمان می‌گریزند و یا مانع از عمل آن می‌شوند. آنتی‌ژن طویل O لیپوپلی‌ساکارید مانع از دسترسی غشای باکتری‌های گرم منفی در برابر کمپلمان می‌شوند. استافیلوکوکوس اورئوس نوعی پروتئین متصل شونده به IgG به نام پروتئین A تولید می‌کند که باکتری را از عملکرد آنتی‌بادی مصون می‌دارد.

استافیلوکوکوس اورئوس قادر به گریختن از دفاع‌های میزبانی با ایجاد دیواره در مکان عفونت است. با تولید آنزیمی به نام کواگولاز موجب تبدیل فیبرین به فیبرینوژن و تولید سد لخته‌ای می‌شود. این صفت، *استافیلوکوکوس اورئوس* را از *استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس* باز می‌شناسد. *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس* با ایجاد گرانولوما میزان بقای خود را در میزبان افزایش می‌دهد. چنانچه سیستم ایمنی فردی ضعیف شود رشد باکتری افزایش می‌یابد.

فصل پنجم
تشخیص آزمایشگاهی رایج

اهداف فصل

دانشجویان با مطالعه این فصل قادر خواهند بود:

- انواع نمونه های مورد استفاده برای شناسایی باکتریها در آزمایشگاه را نام ببرند.
- روشهای مناسب جمع آوری و انتقال نمونه ها به آزمایشگاه را توضیح دهند.
- نمونه های مناسب برای شناسایی باکتریهای مختلف را نام ببرند.
- نحوه کشت نمونه ها در آزمایشگاه را مختصرا توضیح دهند.

مقدمه:

این فصل از کتاب راهنمایی لازم برای جمع‌آوری مناسب و انتقال نمونه‌های متفاوت را ارائه می دهد و توسط آن با روش نمونه گیری، ارسال به آزمایشگاه و انجام تست های مرتبط در آزمایشگاه آشنا می شویم. لازم است از قبل مشخص شود که نمونه به چه منظور باید مورد بررسی قرار گیرد و به چه سئوالی باید در آزمایشگاه پاسخ داده شود.

خون

کشت خون یکی از رایج ترین روش‌هایی است که در آزمایشگاه‌های بالینی انجام می‌شود. یکی از مهم‌ترین فاکتورهایی که موفقیت یک کشت خون را تضمین می‌کند میزان خونی است که برداشت می‌شود. زمانی که ۲۰ *ml* خون به جای ۱۰ *ml* خون کشت داده می‌شود میزان موارد کشت مثبت۴۰ درصد افزایش پیدا می‌کند. بیش از نیمی از بیماران آلوده کمتر از یک ارگانیسم در هر میلی‌لیتر خون دارند. بنابراین تقریباً ۲۰*ml* از خون یک فرد بالغ برای تهیه کشت خون باید گرفته شود. در هر سی سی از خون بالغین مبتلا به باکتریمی به طور کلی ۱ تا ۱۰ ارگانیسم وجود دارد. در کودکان در شرایط باکتریمی غلظت بیشتری از ارگانیسم ها در خون موجود است (۱۰ تا ۱۰۰ ارگانیسم در هر سی سی)، لذا گرفتن مقادیر کمتری از خون جهت کشت کفایت می نماید.درکودکان کمتراز ۶ سال ۱ تا ۳ سی سی خون جهت کشت کافی است در حالیکه در نوزاد این مقدار ۰/۵ تا ۱ سی سی است. بطور کلی وقتی حجم خون گرفته شده ۲ سی سی یا کمتر است، برای داشتن مناسب ترین حجم خون نسبت به مایع محیط کشت حتما باید از بطری های کشت خون کودکان استفاده کرد .ترجیحا باید کشت خون قبل از شروع آنتی بیوتیک انجام گردد. به علت وجود بعضی از میکرو ارگانیسم‌های پوست، ضدعفونی کردن پوست قبل از خون گیری ضروری است. از بتادین جهت این منظور میتوان استفاده کرد ولی این ماده باید برای حداکثر اثر روی پوست کاملا خشک شود و برای جلوگیری از واکنشهای پوستی نسبت به ید موجود در آن، با الکل از روی پوست پاک گردد. خود الکل نیز یک باکتریسیدال سریع بوده و می تواند به تنهایی برای ضدعفونی پوست قبل از خونگیری بکار رود .برای رسیدن به بهترین نتیجه بهتراست ابتداء پوست با الکل ۷۰٪ پاک شده و سپس با محلول ید (۱ دقیقه) و یا بتادین (۲ دقیقه) تمیز گردد و در صورت استفاده از بتادین نهایتا بایک پنبه الکل از روی پوست پاک شود.سطح روی بطری کشت فقط باید با الکل ۷۰٪ پاک شود و سپس بلافاصله و بدون نیاز به تعویض سرسوزن (*needle*) خون درون سرنگ به داخل بطری تزریق شود.

با توجه به اینکه بسیاری از بیماران دارای کاتتر های درون وریدی میباشند گرفتن نمونه خون از درون این کاتترها به دلیل سهولت نمونه گیری مرسوم گردیده است. ازطرف دیگر بسیاری از این کاتترها میتوانند توسط استاف کواگولاز منفی، کورینه باکتری ها، باسیلوس ، مخمرها و حتی برخی باکتری های گرم منفی ناشایع ولی فرصت طلب کولونیزه شوند و علاوه بر مثبت کردن کشت

خون موجب سر در گمی تشخیصی و درمانی گردند. به همین دلیل اخذ نمونه کشت خون از کاتترهای درون وریدی توصیه نمیشود و باید مستقیما از وریدهای محیطی صورت گیرد.

باکتریمی و فونگمی به معنای حضور باکتری و قارچ در خون است و این عفونت‌ها می توانند منجر به سپتی‌سمی شوند. مطالعات بالینی نشان داده اند که *سپتی سمی* میتواند مداوم یا متناوب باشد.

سپتی‌سمی مداوم در بیماران با عفونت‌های درون عروقی مثل اندوکاردیت، ترومبوفلبیت، عفونت‌های کاتترهای درون عروقی دیده می‌شود. *سپتی‌سمی متناوب* در بیمارانی که درسایر ارگانها یا بافتها عفونت دارند (مانند عفونت در مجاری ادراری و بافت نرم ریه) دیده می‌شود.

زمان جمع‌آوری نمونه خون برای بیماران مبتلا به سپتی‌سمی دائم مهم نیست، اما برای بیماران مبتلا به سپتی‌سمی متناوب مهم است. از آنجایی که علائم بالینی سپسیس مثل تب، لرز، کاهش فشار در اثر رها شدن اندوتوکسین و اگزوتوکسین ارگانیسم است، این نشانه‌ها یک ساعت بعد از این‌که ارگانیسم در خون داخل می‌شود ظاهر می‌شود. هنگامی که بیمار تب دارد تعدادی میکروارگانیسم در خون دیده می‌شوند. بنابراین بهترین زمان برای خون‌گیری زمانی است که بیمار تب کرده است. دو تا سه نمونه خون در زمان‌های متفاوت در طی یک دوره ۲۴ ساعته باید گرفته شود.

اغلب نمونه‌های خون در بطری‌هایی که حاوی آبگوشت مغذی هستند تلقیح می‌شود. هر نمونه باید در دو بطری کشت تلقیح شود و سپس زمانی که به آزمایشگاه ارسال شدند در ۳۷ درجه قرار بگیرند. در فاصله‌های زمانی باید رشد میکروبی بررسی شود و زمانی که رشد باکتری مشاهده شد در محیط آبگوشت ساب کالچر داده می‌شوند تا کشت خالص برای تعیین هویت (ازطریق رنگ آمیزی گرم وانجام تست های بیوشیمیایی) و حساسیت آنتی‌بیوتیکی انجام شود. اغلب ایزوله‌ها بعد از ۱ تا ۲ روز انکوباسیون مشاهده می‌شوندبا اینحال کشتها باید برای حداقل ۵ تا ۷ روز انکوبه شوند گر چه برای ارگانیسم‌ها مشکل‌پسند به زمان بیشتری برای انکوباسیون نیاز است. از آنجایی که ارگانیسم‌های کمی به صورت تیپیک در خون بیمار آلوده وجود دارد لزومی ندارد نمونه‌های خون از نظر میکروسکوپی رنگ‌آمیزی شوند. با توجه به اینکه باکتریمی بیهوازی در کودکان نادر است، نیازی به کشت خون روتین در لوله های بیهوازی نمی باشد. البته در کودکان با ضعف ایمنی، یا عفونت در نقاط خاصی که احتمال عفونت بی هوازی توسط پزشک با ضریب بالایی مطرح می گردد، کشت بیهوازی نیز باید انجام شود.

کشت به روش *BACTEC* می تواند سریع تر وجود میکروارگانیسم در خون را نشان دهد.

سیستم*BACTEC* شامل یک انکوباتور حساس و یک کامپیوتر متصل به انکوباتور است. در این انکوباتور می توان تعداد زیادی ویال یا بطری محیط کشت را در یک زمان نگهداری و بررسی نمود.

در زمانی که درب انکوباتور بسته باشد،بطری محیط کشت به طور خودکار دارای حرکت گهواره ای است.بدین ترتیب همواره محتویات محیط کشت به طور مطلوب با هم مخلوط شده و مواد مورد نیاز میکروارگانیسم براحتی در اختیار آن قرار گیرد.

دمای داخل بطری همواره روی ۳۷ درجه سانتیگراد تنظیم شده است. در انتهای هر بطری در دستگاه حس گرهایی نصب شده‌اند که وجود میکروارگانیسم توسط آن ها اعلام می گردد.

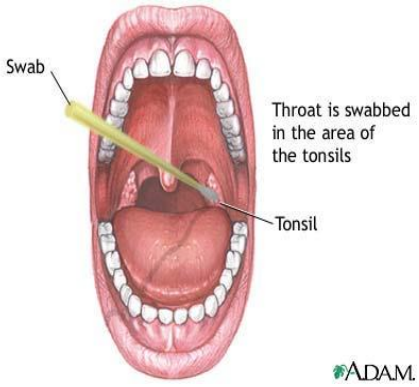
مزیت های این سیستم:

۱- کوتاه کردن زمان پاسخ دهی به بیمار.
۲- دقت فراوان و حساسیت فوق العاده در تشخیص رشد میکرو ارگانیسمها.
۳- ثابت نگه داشتن دمای رشد میکروارگانیسمها هنگام رشد.
۴- دارا بودن مواد غذایی خاص برای رشد میکرو ارگانیسمها که در محیطهای معمولی وجود ندارند.
۵- حرکت گهواره ای هر ۱۰ ثانیه یک بار ویالها در انکوباتور.
۶- رشد میکرو ارگانیسمهای بی هوازی بدون استفاده از gas pack یا سیستم های بی هوازی دیگر.
۷- قابلیت نگهداری ویالها در دمای اتاق قبل از تلقیح (نیاز به یخچال جهت نگهداری ویال یا محیط کشت نیست).

نمونه‌های مجاری تنفس فوقانی

اکثر عفونت‌های باکتریال حلقی ناشی از استرپتوکوک‌های گروه A است. باکتری‌های نظیر استافیلوکوک اورئوس، استرپتوکوک پنومونیه، هموفیلوس انفلوانزا، انتروباکتریاسه و سودوموناس ائروژینوزا در ناحیه اوروفارنکس وجود دارند، ولی ندرتاً باعث فارنژیت می‌شوند. روش نمونه گیری از دستگاه تنفسی فوقانی شامل گرفتن سواب از گلو، سواب یا قرقره نازوفارنکس و آسپیراسیون از دهانه سینوسهای پارا نازال یا تراشه است در حالت طبیعی نیز، غیراستریل محسوب می شوند (برخلاف نمونه های دستگاه تنفسی تحتانی که نسبتا استریل می باشند). این نکته، یعنی مشخص کردن نمونه های استریل و غیر استریل خصوصا از نظر آزمایشگاه مهم است،به این دلیل که میکروارگانیسم های موجوددراین نمونه ها را بتوان از نظر کمنسال یا پاتوژن بودن،در آن نمونه خاص افتراق داد.

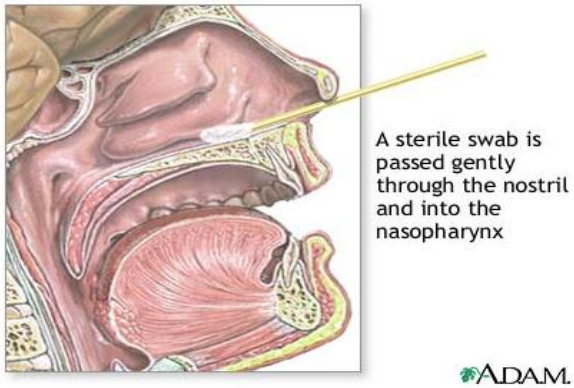
از سواب داکرون یا آلژینات کلسیم برای جمع‌آوری نمونه‌های حلقی استفاده می‌شود. در مورد بوردتلاپرتوسیس باید از سواپ های داکرون استفاده کرد. از لوزه ، حلق خلفی و اگزودا یا مناطق اولسراتیو باید نمونه‌برداری شود. نمونه نباید با بزاق آلوده شود چون رشد زیاد باکتری‌های موجود در بزاق ممکن است مانع از رشد استرپ‌های گروه A گردد. جهت نمونه گیری از نواحی لوزه و اوروفارنکس،برای دریافت نتیجه بهتر، سواب باید محکم به این مناطق کشیده شود. بدین ترتیب گرفتن حتی یک سواب میتوانند ۹۰٪ عفونت ها را ردیابی کند.



شکل۱-۵. نمونه برداری از لوزه ها

در عفونت‌هایی مثل کورینه باکتریوم دیفتریه که غشای کاذب دارند باید لایه‌برداری شود. استرپتوکوک گروه A و کورینه باکتریوم دیفتریه در مقابل خشک شدن مقاوم هستند در نتیجه احتیاجات زیادی برای انتقال نمونه به آزمایشگاه لازم نمی‌باشد. در مقابل، نمونه‌های جمع‌آوری شده به منظورجدا نمودن بوردتلا پرتوسیس و نیسریا گنوره‌آ باید بلافاصله در محیط کشت تلقیح شوند. نمونه‌های جمع‌آوری شده برای جداسازی کلامیدیاو مایکوپلاسما پنومونیه باید در محیط‌های مخصوص به آزمایشگاه ارسال شوند. استرپتوکوک‌های گروه A می‌توانند مستقیماً در نمونه‌های بالینی از طریق ایمونواسی شناسایی شوند- *[Enzyme immunoassays(EIAs)]* ، که می تواند در عرض حداکثر ۱۰تا ۱۵ دقیقه نتیجه را نشان دهد. در صورت مثبت بودن می توان بلافاصله درمان جهت استرپتوکوک A را شروع کرد. این تست اگر چه بسیار اختصاصی است ولی از نظر حساسیت، خصوصا در مواردی که تعداد باکتری در گلو کم باشد، نتایج مختلف و گاهی پائینی برای آن گزارش گردیده است. بطور کلی علاوه بر کشت و ایمونواسی سواپ های گلو یا اوروفارنکس توسط PCR نیز میتوانند مورد بررسی قرار گیرند. سایر عفونت‌های مجاری تنفسی فوقانی شامل اپی‌گلوتیت و سینوزیت است. مسدود شدن کامل مجاری هوایی ممکن است بر اثر تلاش برای نمونه گیری از اپی‌گلوتیت ایجاد شود. تشخیص عفونت سینوسی نیاز به: (۱) آسپیراسیون مستقیم از سینوس، (۲) انتقال نمونه در شرایط بی‌هوازی به آزمایشگاه (با استفاده از یک سیستم که مانع ورود اکسیژن و خشک شدن نمونه می‌شود)، (۳) پردازش مراحل. کشت نازوفارنکس یا اوروفارنکس مفید نیست و نباید انجام شود. *استرپتوکوک پنومونیه و هموفیلوس آنفلوانزا و موراکسلا کاتارالیس* از

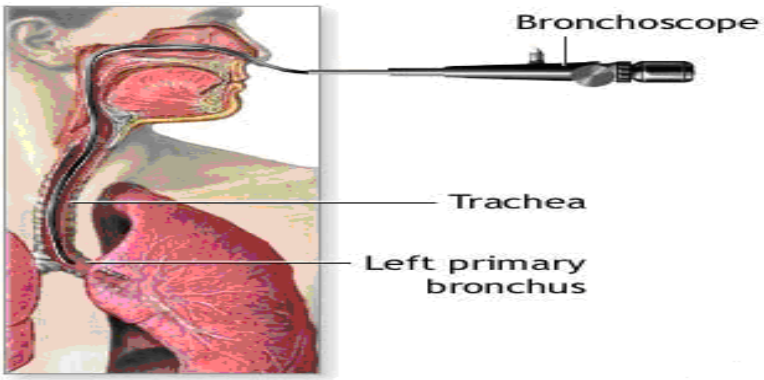
مهم‌ترین پاتوژن‌های ایجاد کننده سینوزیت حاد می‌باشند. درسینوزیت مزمن استاف اورئوس و بیهوازی های نیز جزء عوامل اتیولوژیک سینوزیت قرار می گیرند.



شکل ۲-۵. نمونه برداری از نازوفارنکس

عفونتی‌های مجاری تنفسی تحتانی

تکنیک‌های متنوعی می‌تواند برای جمع‌آوری نمونه از مجاری تنفسی تحتانی مورد استفاده قرار بگیرد. نمونه‌ها شامل خلط، شستشوی برونش، برونکوسکوپی و آسپیراسیون برونش می‌باشد. از آنجایی که باکتری‌های مجاری تنفسی بالا ممکن است خلط را آلوده کنند نمونه خلط باید میکروسکوپی برداشت شود تا از آلودگی خلط جلوگیری شود. وجود سلول‌های اپیتلیال سنگ فرشی نشان دهنده آلودگی نمونه با بزاق است. از این نوع آلودگی می‌توان با استفاده از یک برونکوسکوپ یا آسپیراسیون مستقیم ریه‌ها جلوگیری کرد. درصورت مشاهده تعداد زیاد سلولهای سنگفرشی باید نمونه عودت داده شود. وجود لکوسیت های پلی مورفونوکلئر معمولا نشان دهنده کیفیت خوب نمونه گیری است ولی این ضابطه در مورد بیماران لوکوپنیک نباید مورد استفاده قرار گیرد. در یک نمونه خلط، وجود نوتروفیل های فراوان و یک نمونه باکتری غالب سندی محکم در احتمال وجود پنومونی باکتریال می باشد. خلط و آسپیراسیون های تراشه را می توان روی محیط های کشت مختلف مانند آگار خونی، آگار شکلاتی و محیط *MacConkey* کشت داد. در صورت احتمال پنومونی آسپیراسیون، در کودکان، ممکن است لازم باشد این نمونه ها روی محیط های بیهوازی نیز رشد داده شود. اغلب پاتوژن‌های موجود در مجاری تنفس تحتانی در عرض ۲ تا ۳ روز رشد می‌کنند. اما بعضی از باکتری‌های کند رشد مثل مایکوباکتریوم یا نوکاردیا نیاز به زمان بیشتری دارند. انجام کشت های کمی مایعات حاصل از برونکوسکوپی تا حد زیادی برای افتراق آلودگی و کولونیزاسیون از بیماری واقعی کمک کننده است.



شکل ۳-۵. برونکوسکوپی

گوش و چشم

تیمپانوسنتزیس[1] (آسپیراسیون مایع از گوش میانی) برای تشخیص اختصاصی عفونت گوش میانی لازم است. از آنجایی که اغلب پاتوژن‌های شایع که باعث عفونت گوش می‌شوند (مثل *استرپتوکوک پنومونیه، هموفیلوس انفلوانزا، موراکسلا کاتارالیس*) درمان می‌شوند، نیازی به آسپیراسیون گوش نمی‌باشد. عفونت گوش خارجی به صورت تیپیک توسط سودوموناس ائروژینوزا (در گوش شناگران) یا استافیلوکوک اورئوس ایجاد می‌شود. نمونه مناسب برای کشت تراشیدن نواحی درگیردر کانال گوش است.

جمع‌آوری نمونه برای تشخیص عفونت‌های چشم، سخت است زیرا نمونه به دست آمده معمولاً بسیار کم است و تعداد کمی ارگانیسم ممکن است وجود داشته باشد. نمونه‌های سطح چشم باید توسط سواب قبل از استفاده از پمادهای سطحی جمع‌آوری شود و اگر لازم باشد خراشیدن قرنیه انجام می‌شود. برای نمونه‌های داخل چشمی، چشم باید مستقیماً آسپیره شود. پس از برداشت نمونه‌ها باید قبل از ارسال به آزمایشگاه در محیط کشت مناسب تلقیح شوند. اغلب پاتوژن‌های چشمی مثل *استافیلوکوک اورئوس، استرپتوکوک پنومونیه، هموفیلوس انفلوانزا، سودوموناس ائروژینوزا، باسیلوس سرئوس* سریع‌الرشد هستند. ولی بعضی دیگر (نظیر استافیلوکوک‌های کواگولاز منفی) کندرشد هستند و یا نیاز به محیط‌های کشت اختصاصی دارند مثل *نیسریا گنوره‌آو کلامیدیا تراکوماتیس.*

زخم، آبسه، بافت

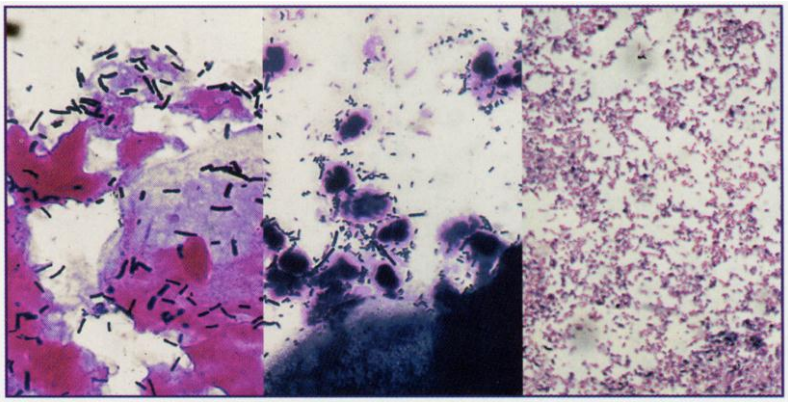
زخم‌های باز و منفذدار می‌توانند به راحتی با ارگانیسم‌های متعدد کلونیزه شوند . لذا کشت سواب های زخمهای سطحی، منفذ خارجی یک سینوس ، یا آبسه باز شده به بیرون، اغلب منجر به رشد مخلوطی از باکتریها *(mixed bacterial flora)* می شود که عموما نشان دهنده پاتوژن اصلی نیستند. وجود سلولهای اپی تلیال فراوان در رنگ آمیزی گرم، دال بر آلودگی نمونه و وجود لکوسیت های *PMN* فراوان شاهدی بر کیفیت خوب آن است. نمونه را باید از عمق زخم بعد از این‌که سطح زخم تمیز شد برداشت نمود. از سواب نباید استفاده شود زیرا باید نمونه را بدون آلوده شدن با ارگانیسم‌های کلونیزه کننده سطح پوست برداشت کرد. در مورد نمونه از زخمهای پوستی، بهتر است از حاشیه فعال زخم نمونه برداری شود. خصوصا اگر قارچها، مایکوباکتریوم یا لیشمانیا جهت اسمیر یا کشت مدنظر باشد. آسپیراسیون از آبسه‌های بسته باید از مرکز و دیواره آبسه جمع‌آوری شود. جمع‌آوری ساده چرک از آبسه‌ها مفید نیست زیرا بیشتر ارگانیسم در قسمت عمقی یک آبسه قرار دارند تا در بخش مرکزی آن. تخلیه عفونت‌های بافت نرم می‌تواند با آسپیراسیون انجام شود. اگر مقدار نمونه کم باشد باید به آن سرم فیزیولوژی اضافه کرده و بعد آن را کشت داد . از سرم فیزیولوژی حاوی محافظت کننده‌های باکتریسیدال نباید استفاده شود. از بخش‌های عفونی بافت باید نمونه‌برداری شود و حدالامکان چند نمونه گرفته شود. نمونه باید در یک لوله استریل درپیچ دار حاوی نگه‌دارنده و سرم فیزیولوژی استریل برای جلوگیری از خشک شدن نمونه‌های کوچک، به آزمایشگاه ارسال شود. یک نمونه بافتی باید برای مطالعات هیستولوژیک برداشت شود. از آنجایی که نمونه‌برداری از بافت احتیاج به روش‌های تهاجمی دارد، از مناسب‌ترین قسمت برای برداشت نمونه باید استفاده نمود و مطمئن بود که برای ارگانیسم‌هایی که ممکن است مسئول عفونت باشند کشت انجام می‌شود که این امر نیاز به ارتباط نزدیک پزشک و میکروبیولوژیست دارد.

نمونه‌های تناسلی ـ ژنیتال

– نمونه های دستگاه ژنیتال شامل سواپ های اورترال ، سرویکس و آنورکتال می شود. علی‌رغم تعدد باکتری‌های درگیر در بیماری‌های منتقل شونده از راه جنسی ، اغلب آزمایشگاه‌ها روی تشخیص نیسریا گنوره‌آ و کلامیدیا تراکوماتیس تمرکز دارند. تلقیح نمونه روی محیط‌های کشت انتخابی این ارگانیسم‌ها متداول می باشد. حداقل ۲ روز یا بیشتر طول می‌کشد تا کشت مثبت شود و زمان بیشتری لازم است تا باکتری جدا شده و تشخیص قطعی داده شود. کشت به نظر غیرحساس می‌آید، زیرا ارگانیسم‌ها به مقدار

[1] Tympanocentesis

زیادی ناپایدارند و تحت شرایط نامناسب انتقال از بین میروند. به طور مثال نیسریا گونوره ارگانیسمی بسیار شکننده وحساس است و باید به فوریت بعد از اخذ نمونه در محیط *Thayer-Martin* تایر مارتین که در حد دمای اتاق گرم شده باشد، کشت داده شود.
بیشترین نتیجه زمانی حاصل خواهد شد که همزمان با کشت ژنیتال از ناحیه آنورکتال نیز نمونه گیری بعمل آید.نمونه های کلامیدیا تراکوماتیس باید توسط سواب های داکرون ودسته آلومینیومی انجام گردد وبه محیط کشت سلولی منتقل شود.به دلیل عدم حساسیت کافی کشت، اخیرا روش‌های غیرکشت ابداع گردیده. یکی از شایع‌ترین این روش‌ها که امروزه استفاده می‌شود، *PCR* است. تشخیص این توالی‌های تکثیرشونده با پروب‌های اختصاصی ، حساس و مقرون به صرفه میباشد.
باکتری دیگری که از طریق جنسی منتقل می‌شود ترپونما پالیدوم عامل سیفلیس است. این ارگانیسم قابل کشت نیست و برای تشخیص آن از روش‌ها سرولوژی یا میکروسکوپی استفاده می‌شود. نمونه تهیه شده از زخم با استفاده از میکروسکوپ زمینه تاریک بررسی می شود زیرا ارگانیسم بسیار نازک است و با میکروسکوپ نوری قابل مشاهده نیست. به علاوه این ارگانیسم در معرض هوا خشک می‌شود و سریع از بین می رود و باید بلافاصله پس از نمونه برداری، به روش میکروسکوپی بررسی شود.



Left to right: Gram stains of vaginal fluids showing: endogenous vaginal flora; altered vaginal flora; bacterial vaginosis.

شکل ۴-۵. رنگ آمیزی گرم ترشحات واژینال

سایر مایعات استریل بدن

این مایعات شامل مایع درون شکمی، مفصلی، پری‌کارد و مایع جنب است. مایع جمع‌آوری شده توسط آسپیراسیون (مایع درون شکمی ، مایع ریه) در محیط کشت خون حاوی مواد مغذی تلقیح می‌شود. مقدار کمی از آن در لوله‌های استریل برای رنگ‌آمیزی (گرم یا اسیدفست) ارسال می‌شود. ارگانیسم‌های هوازی و بی‌هوازی مسئول بروز عفونت در این مناطق هستند. اگر مقدار کمی مایع جمع‌آوری شده باشد نمونه باید حتماً روی محیط کشت تلقیح شود. از آنجایی که تقریباً مقدار کمی ارگانیسم در نمونه وجود دارد باید تا جایی که ممکن است مقدار زیادی از مایع کشت داده شود. چون احتمال حضور بی‌هوازی‌ها هم مطرح است (به خصوص در نمونه‌های شکمی و عفونت‌های ریوی) نمونه نباید در معرض اکسیژن قرار گیرد و حتما در محیط کشت بیهوازی به آزمایشگاه منتقل و کشت داده شود.
می توان مطالب را در یک جدول بصورت زیر خلاصه نمود.

جمع‌آوری نمونه‌ها برای باکتری‌های پاتوژن

نمونه خون	محیط انتقالی	حجم نمونه	سایر شرایط
کشت رایج باکتری	بطری کشت خون حاوی موادمغذی	بالغین: کشت ۲۰-۱۰ *ml* نوزادان: کشت ۲-۱ *ml*	پوست باید با الکل ۷۰ درصد و یدین ۲ درصد ضدعفونی شود، ۳-۲ کشت در ۲۴ ساعت انجام شود، مگر این‌که بیمار در شوک سپتیک باشد یا مصرف آنتی‌بیوتیک را شروع کرده باشد. نمونه‌های جمع‌آوری شده باید در عرض ۳۰ تا ۶۰ دقیقه جدا شوند. خون به مقدار مساوی به داخل هر دو محیط کشت تقسیم می‌شود.
باکتری‌های داخل سلولی (بروسلا، فرانسیسلا و نیسریا)	مشابه کشت خون، سیستم لیزیز ـ سانتریفوژ	مشابه کشت خون رایج	شرایط مشابه کشت خون رایج است، گونه‌های نیسریا توسط بعضی از ضد انعقادها مهار می‌شود (سدیم پلی آنتوسولفانات)
گونه‌های لپتوسپرا	لوله های استریل حاوی هپارین	۵-۱ ml	نمونه باید در هفته اول بیماری تهیه شود، بعداً ادرار باید کشت داد شود.

نمونه – مایع مغزی نخاعی	محیط انتقالی	حجم نمونه	سایر شرایط
رنگ آمیزی-کشت رایج باکتری	لوله استریل در پیچ‌دار	برای کشت باکتری: *1-5ml* برای کشت مایکوباکتریوم بیشترین حجمی که ممکن است.	نمونه باید به صورت استریل جمع‌آوری شود و سریع به آزمایشگاه ارسال شود. نباید حرارت داده شود یا در یخچال قرار گیرد.

نمونه دستگاه تنفسی	محیط انتقالی	حجم نمونه	سایر شرایط
دستگاه تنفسی ـ گلو	سواب در داخل محیط انتقالی انداخته می‌شود.	نامشخص	با استفاده از سواب از ناحیه ملتهب نمونه‌برداری شده در صورت وجود اگزودا، از اگزودا نمونه‌گیری می‌شود. از تماس با بزاق اجتناب شود چرا که باعث مهار استرپتوکوک گروه A می‌شود.
دستگاه تنفسی ـ اپی‌گلوت	نمونه خون برای کشت تهیه می‌شود.	مشابه کشت خون رایج	استفاده از سواب باعث انسداد مجاری تنفسی می‌شود. کشت خون برای تشخیص اختصاصی انجام می‌شود.
دستگاه تنفسی ـ سینوس‌ها	لوله یا ویال‌های بی‌هوازی استریل	۱-۵ ml	نمونه با سرنگ و سوزن تهیه می‌شود، کشت نازوفارنکس یا اوروفارنکس بی‌ارزش است. نمونه‌ها باید از نظر باکتری‌های هوازی و بی‌هوازی کشت شوند.
دستگاه تنفسی ـ مجاری تنفسی تحتانی	لوله‌های درپیچ‌دار استریل، لوله و ویال‌های استریل بی‌هوازی برای نمونه‌های جمع‌آوری شده طوری که آغشته به فلور نرمال نشده باشد.	۱-۲ ml	جمع‌آوری خلط: اگر ممکن بود بیمار قبل از نمونه‌گیری دهانش را با آب شستشو دهد. بیمار باید سرفه عمیق کند و ترشحات مجاری تنفسی تحتانی را حتماً در ظرف استریل جمع‌آوری کند. باید از آلوده شدن با بزاق جلوگیری شود. نمونه‌های برونکوسکوپی: مواد بی‌حس کننده ممکن است باعث مهار رشد باکتری‌ها شود. بنابراین نمونه باید سریع آماده شود. اگر برونکوسکوپ protect استفاده می‌شود، باکتری‌های بی‌هوازی هم بررسی می‌شوند. آسپیره مستقیم ریه‌ها: نمونه برای باکتری‌های هوازی و بی‌هوازی می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد.

نمونه گوش- چشم	محیط انتقالی	حجم نمونه	سایر شرایط
گوش	لوله‌های درپیچ‌دار استریل، سرنگ‌های بدون سوزن درپوش‌دار	هر مقداری که جمع‌آوری شود.	نمونه باید با سرنگ و سوزن آسپیره شود. کشت از گوش خارجی برای اوتیت میانی ارزشمند نیست.
چشم	سریع در پلیت کشت داده شود (در پلیت بسته شود و سریع به آزمایشگاه ارسال شود)	هر مقداری که جمع‌آوری شود.	برای عفونت‌های سطح چشم، نمونه با سواب یا با خراشیدن قرنیه جمع‌آوری می‌شود. برای عفونت‌های عمیق آسپیره ترشحات استفاده می‌شود. همه نمونه‌ها باید روی محیط کشت مناسب تلقیح شود. تأخیر منجر به از دست دادن میکروارگانیسم می‌شود.

نمونه – ادرار	محیط انتقالی	حجم نمونه	سایر شرایط
ادرار (وسط ادرار)	در ظرف استریل ادرار	برای بررسی باکتریال: ۱ml برای بررسی مایکوباکتریوم: ۱۰ ml ≤	از آلوده شدن نمونه توسط باکتری‌های موجود در واژن و اورترا باید جلوگیری شود. اولین بخش ادرار باید دور ریخته شود. ارگانیسم‌ها به سرعت می‌توانند در ادرار رشد کنند، بنابراین نمونه باید سریع به آزمایشگاه ارسال شود. در نگهدارنده‌های باکتریواستاتیک یا در یخچال نگهداری شود.
ادرار ـ کاتتر	در ظروف استریل ادرار	برای بررسی باکتریال: ۱ ml برای بررسی مایکوباکتریوم: ۱۰ ml ≤	برای کشت از نمونه‌های کاتتری نباید استفاده شود. (به دلیل احتمال آلودگی) اولین بخش از نمونه جمع‌آوری شده به باکتری‌های مجاری ادراری آلوده است. بنابراین باید دور ریخته شود. (مشابه نمونه‌های تهیه شده در ادرار وسط). نمونه باید سریع به آزمایشگاه ارسال شود.
ادرار ـ آسپیره شدن سوپراپوبیک	لوله‌ها و ویال‌های بی‌هوازی استریل	برای بررسی باکتریال: ۱ml برای بررسی مایکوباکتریوم: ۱۰ ml ≤	یک روش نمونه‌گیری مهاجم است. اما تنها روش معتبر در دسترس برای جمع‌آوری نمونه برای کشت

نمونه مایعات استریل بدن	محیط انتقالی	حجم نمونه	سایر شرایط
(مایع آسیت، مایع پلور، مایع سینویال، پری‌کاردیال)	مقدار کمی در لوله‌های استریل در پیچ‌دار، مقدار زیاد: در بطری کشت خون حاوی محیط مغذی	حداکثر حجمی که قابل برداشت است.	نمونه با سوزن و سرنگ جمع‌آوری می‌شود، از سواب استفاده نمی‌شود چرا که مقدار نمونه جمع شده ناکافی است، نمونه نباید در معرض اکسیژن باشد چرا که مانع از رشد بی‌هوازی‌ها می‌شود.
کاتتر	لوله‌های درپیچ‌دار استریل یا ظروف جمع‌آوری نمونه	نامشخص	موضع باید با الکل ضدعفونی شود، کاتتر باید به صورت استریل از موضع برداشت شود. کاتتر در پلیت بلاد آگار غلتانده می‌شود و سپس دور انداخته می‌شود.

نمونه بافت	محیط انتقالی	حجم نمونه	سایر شرایط
اگزودا (ترانسودا، اولسر، درناژ)	سواب در داخل محیط‌های انتقالی انداخته می‌شود. نمونه‌های آسپیره در لوله درپیچ‌دار استریل جمع‌آوری می‌شود.	برای بررسی باکتریایی: ۱-۵ ml برای بررسی مایکوباکتریوم: ۳-۵ml	باید از آلودگی با سطوح جلوگیری شود. نمونه‌ها معمولاً برای کشت بی‌هوازی نامناسب هستند.
زخم (آبسه چرک)	نمونه‌های آسپیره در داخل ظرف استریل درپیچ‌دار یا در ویال و لوله‌های استریل بی‌هوازی	۱-۵ ml از چرک	نمونه باید توسط سوزن و سرنگ استریل جمع‌آوری شود. از روش تراشیدن برای جمع‌آوری نمونه از قاعده زخم استفاده می‌شود. از سواب برای جمع‌آوری نمونه نباید استفاده شود.
بافت	لوله‌های استریل درپیچ‌دار یا ویال و لوله‌های استریل بی‌هوازی	نمونه از مرکز و لبه‌های زخم تهیه می‌شود.	نمونه باید به صورت استریل در ظروف مناسب استریل قرار گیرد. مقدار مناسبی نمونه برای بازیافتن مقدار کم باکتری باید تهیه شود.

نمونه تناسلی	محیط انتقالی	حجم نمونه	سایر شرایط
ترشحات تناسلی	سواب‌های مخصوصی برای نیسریا گنوره‌آ و کلامیدیا وجود دارد	نامشخص	از ناحیه التهابی یا اگزودا باید نمونه‌برداری شود. اندوسرویکس (نه واژن) و اورترا برای کشت استفاده می‌شود.

نمونه مدقوع	محیط انتقالی	حجم نمونه	سایر شرایط
مدفوع	ظروف درپیچ‌دار استریل	نامشخص	انتقال سریع به آزمایشگاه برای جلوگیری از تولید اسید (برای برخی از پاتوژن‌های روده‌ای باکتریوسید است) توسط باکتری‌های نرمال مدفوع لازم است. از آنجایی که نمونه در تعداد زیادی از محیط‌های کشت باید تلقیح شود، سواب برای جمع‌آوری نمونه مناسب نیست.

فصل ششم
استافیلوکوک ها و ارگانیسم های وابسته

اهداف فصل

دانشجویان با مطالعه این فصل قادر خواهند بود:

- در مورد خصوصیات ساختاری و کشت استافیلوکوک ها توضیح دهند.
- اعضای جنس استافیلوکوک را نام ببرند.
- عوامل بیماریزایی استافیلوکوک ها را شرح دهند.
- بیماریهای ناشی از استافیلوکوک های مختلف را شرح دهند.
- روشهای تشخیص، درمان و پیشگیری عفونتهای استافیلوکوکی را توضیح دهند.

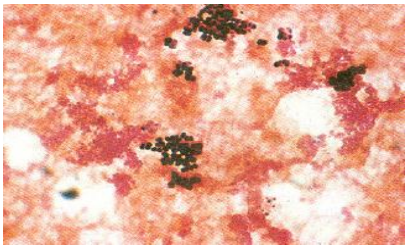
استافیلوکوکوس (Staphylococcus)

کوکسی‌های گرم مثبت مجموعه‌ای هتروژن، به شکل کروی و بدون اندوسپور می‌باشند. نام استافیلوکوکوس به دلیل چگونگی تقسیم باکتری و ایجاد آرایشی شبیه خوشه انگور انتخاب شده است. باکتری بشکل منفرد، خوشه‌ای، زنجیره‌کوتاه دیده می شود (شکل ۱-۱). استافیلوکوکها بی‌حرکت،کاتالاز مثبت، هوازی-بی‌هوازی اختیاری هستند و توانایی رشد در محیط نمک (NaCl) با غلظت۱۰٪ و دمای $۱۸-۴۰^{\circ}C$ را دارند. این باکتری فلور نرمال پوست و مخاط انسان، پرندگان و پستانداران است و شامل ۴۵ گونه و ۲۴ زیرگونه است. استافیلوکوکوس شایعترین پاتوژن انسانی است که قادر به ایجاد بیماری‌های سیستمیک تهدید کننده زندگی، عفونتهای پوستی و فرصت‌طلب می‌باشد.

شایع‌ترین گونه در ارتباط با بیماری انسان استافیلوکوکوس اورئوس *(S.aureus)* ، استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس *(S.epidermidis)*، استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس *(S.saprophyticus)*، استافیلوکوکوس کاپیتیس *(S.capitis)* و استافیلوکوکوس همولیتیکوس *(S.haemolyticus)* می‌باشد. گونه استافیلوکوکوس اورئوس قادر به ایجاد پیگمان طلایی بوده وکواگولاز مثبت است که بدین صورت از بقیه گونه‌ها تمایز می‌شود(جدول ۱-۶).

جنس میکروکوکوس *(Micrococcus)*، به همراه ۶ جنس دیگر که از لحاظ مورفولوژی مشابه استافیلوکوکوس اما هوازی اجباری هستند در پوست کلنیزه شده و معمولاً در بیماران مبتلا به عفونتهای فرصت‌طلب یافت می‌شوند.

آلوئیدیوکوکوس اوتیتیدیس *(Alloiococcus otitidis)* تنها گونه این جنس است که عامل عفونت گوش میانی کودکان بوده و رشد آهسته ای دارد.



شکل ۱-۶ رنگ آمیزی گرم استافیلوکوکوس

جدول ۱-۶ بعضی از گونه های استافیلوکوکوس وبیماریهای ناشی از آنها	
ارگانیسم	بیماری
استافیلوکوکوس اورئوس	با واسطه سم (مسمومیت غذایی، سندروم فلسی شدن پوست، سندرم شوک سمی)؛ بیماریهای پوستی(جوش، کورک،کفگیرک، زرد زخم و عفونتهای زخم)؛ سایرین (باکتریمی، امپیم، اندوکاردیت، استئومیلیت، پنومونی و آرتریت سپتیک)
استافیلوکوکوس اپیدر میدیس	باکتریمی،اندوکاردیت، عفونت زخمهای جراحی، عفونت دستگاه ادراری، عفونت فرصت طلب کاتترها، شنت ،پروتزها و دیالیزکننده پریتوئن
استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس	عفونت دستگاه ادراری و عفونت فرصت طلب
استافیلوکوکوس لوگدونسیس	آرتریت، باکتریمی، اندوکاردیت، عفونتهای فرصت طلب وعفونتهای دستگاه ادراری
استافیلوکوکوس همولیتیکوس	باکتریمی، عفونت استخوان و مفاصل، اندوکاردیت، عفونت دستگاه ادراری، عفونت زخم و عفونت فرصت طلب

فیزیولوژی و ساختار

کپسول لعابی: لایه پلی‌ساکاریدی با وزن مولکولی کم که در شرایط *in vivo* دیده می‌شود. ۱۱ سروتیپ کپسولی وجود دارد که سروتیپ ۵ و ۷ بیشترین نقش را در عفونت‌زایی دارد. سروتیپ ۱ و ۲ با داشتن کپسول ضخیم کلنی های موکوئیدی تولید می‌کنند. کپسول علاوه بر حفاظت باکتری در برابر فاگوسیتوز، سبب اتصال باکتری به بافتها، اجسام خارجی و مواد مصنوعی مانند کاتتر، شنت، دریچه مصنوعی و پروتزها می‌شود که این خاصیت در پایداری سویه غیر ویرولان کواگولاز منفی اهمیت دارد.

پپتیدوگلیکان

نیمی از وزن دیواره سلولی را تشکیل داده که شامل لایه‌هایی زنجیره‌های گلیکان که از ۱۲-۱۰ زیرواحد یک درمیان N- استیل مورامیک اسید و N- استیل گلوکز آمین ساخته شده؛ زنجیره کناری تتراپپتید به N استیل مورامیک اسید متصل و پل‌های پپتیدی به طور متقاطع به یکدیگر متصل می‌شوند که در استافیلوکوکوس به صورت اتصال D ـ آلانین با L ـ لیزین است. این اتصالات در گرم مثبت‌ها بیشتر از گرم منفی است. این بخش عملکردی شبیه اندوتوکسین داشته و سبب تولید عامل تب زای درونی، فعال شدن کمپلمان و تولید اینترلوکین-۱ از منوسیت ها و پلی مورفونوکلئرها می‌شود.

اسید تیکوئیک

۵۰-۳۰٪ وزن خشک باکتری را شامل می‌شود. اسید تیکوئیک پلیمرهای فسفات بوده که بـه طـور کووالانسـی بـه پپتیـدوگلیکان اتصال یافته یا به وسیله اتصال لیپوفیلیک به غشای سیتوپلاسمی متصل می‌شود. لیپوتیکوئیک اسـید در اسـتافیلوکوکوس اورئـوس ریبیتول تیکوئیک اسید و *N* -استیل گلوکز آمین (پلی ساکارید *A*) و در استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس گلیسـرول تیکوئیـک اسـید و زیرواحدهای گلیکوزیل (پلی ساکارید *B*) است. این بخش باعث تسهیل اتصال باکتری به فیبرونکتین سـطوح مخـاطی مـی شـود، ایمنوژن ضعیفی بوده و در هنگام اتصال به پپتیدوگلیکان *آنتی بادی* اختصاصی بر ضد آن ایجاد می‌شود که ارزش تشخیصـی کمـی دارد.

پروتئین *A*

استافیلوکوکوس اورئوس به وسیله *پروتئین A* پوشیده شده، ایـن پـروتئین بـه پپتیـدوگلیکان متصـل اسـت و بـه اتصـال بـه *FC* ایمنوگلوبین $IgG_{1,2,4}$ تمایل دارد. بنابراین قادر به حذف ارگانیسم باواسطه آنتی بادی است. پروتئین A با تشکیل ایمنوکمپلکس‌ها با واسطه کمپلمان به آنتی بادی متصل می‌گردد. شناسایی پروتئین A تست تشخیصی اختصاصی استافیلوکوکوس اورئوس است.

کواگولاز و سایر پروتئین‌های سطحی

استافیلوکوکوس اورئوس حاوی فاکتور جمع کننده (کواگولاز متصل) است که به فیبرینـوژن نـامحلول متصـل و آن را بـه فیبـرین تبدیل می‌کند که این تست اولیه تشخیص استافیلوکوکوس اورئوس است. سایر پـروتئین‌هـا جهـت اتصـال بـه میزبـان عبارتنـد از: پروتئین متصل شونده به کلاژن، *پروتئین* متصل شونده به الاستین و پروتئین متصل شونده به فیبرونکتین. این پروتئین‌ها به عنوان ادهزین عمل می کنند.

غشای سیتوپلاسمی

حاوی پروتئین، لیپید و مقدار کمی کربوهیدرات است که به عنوان سد اسموتیکی برای سلول و لنگرگاه آنـزیم‌هـای بیوسـنتتیک و تنفسی است.

پاتوژنز و ایمنی

پاتوژنز به تولید پروتئین سطحی که منجر به اتصال باکتری به بافت می‌شود و ترشـح پـروتئین هـای خـارجی سـلولی (توکسـین و آنزیم‌های هیدرولیتیکی) بستگی دارد. بیان پروتئین سطحی به توسط ژن *agr* کنترل می‌شود که به شرایط محیطی چگالی سلول و منابع انرژی قابل دسترس بستگی دارد.

توکسین استافیلوکوکی

شامل پنج ترکیب سیتوتوکسیک یا منهدم کننده (α ، β ، Δ ، γ ـ لوکوسـیدین پنتـون والنتـین یـا *Pv*)، دو توکسـین اکسـفولیاتیو (*A.B*)، هشت انتروتوکسین (*I* ـ *G* و -*AE*) و توکسین *I* سندرم شوک توکسیک *TSST-1* می باشـد. به سیتوتوکسین‌ها همولیزین هم گفته می‌شود . توکسین α ، β ، Δ ، γ گلبولهای قرمز و سایر سلولها را منهدم کرده ولی *Pv* بر *RBC* اثر نـدارد (لکوسـیدین *Pv* با عفونت پوستی و ریه در ارتباط است). سیتوتوکسین‌ها نوتروفیل را لیز کرده، منجر به آزاد شدن لیزوزوم‌ها شـده و در نهایـت تخریب بافت اتفاق می‌افتد. سم اکسفولیاتیو *A* انتروتوکسین *TSST-1* سوپر آنتی ژن بوده و با اتصـال بـه *MHC -II* منجـر بـه فعال شدن سلول‌های *T* ، تکثیر غیراختصاصی *سلولهای T* و در نهایت آزادسازی سیتوکاین می‌شود.

توکسین آلفا (بر روی پلاسمید وکروموزوم باکتری کد می‌شود) منجر به تخریب ماهیچه صاف عروق شده و برای اریتروسیت، *WBC* ، هپاتوسیت، پلاکت سمی است که با اتصال به نواحی هیدروفوبیک منجر به ایجاد سوراخ و خروج K^+، ورود Na^+ و Ca^{2+} شده، در نتیجه تورم اسموتیک و در نهایت لیز اتفاق می‌افتد. توکسین آلفا عامل مهم تخریب بافت است.

توکسین بتا (اسفنگومیلیناز *C*) مختص اسفنگومیلین و لیزوفسفاتیدیل کولین بوده و برای اریتروسیت، *WBC*، ماکروفاژ و فیبربلاست‌ها سمی است. این آنزیم غشای فسفولیپیدی را لیز می‌کند که لیز این سلول‌ها به میزان اسفنگومیلین بستگی دارد.

توکسین دلتا توسط سایر گونه‌های استافیلوکوکوس شامل اپیدرمیدیس و همولیتیکوس تولید می‌شود. منجر به آسیب ساختارهای داخلی غشا شده و به عنوان سورفکتانت عمل می‌کند، طیف وسیعی داشته و بر اریتروسیت و سایر سلولها اثر می‌کند.

توکسین گاما و لکوسیدین PV : سم گاما توسط همه گونه‌های اورئوس تولید شده ولی PV در ۵٪ سویه‌های اورئوس تولید می شود. *توکسین PV* دو جزئی است: بخش *S* که پروتئین تجزیه شونده آهسته و بخش *F* که پروتئین تجزیه شونده سریع است. سه پروتئین *S* و دو پروتئین *F* شناخته شده است. همگی قادر به لیز نوتروفیل و ماکروفاژها بوده که لیز از طریق تشکیل حفراتی در غشاء سلول، افزایش نفوذپذیری به کاتیون و ناپایداری اسموتیک ایجاد می‌شود.

توکسین اکسفولیاتیو

سندرم پوسته‌ریزی استافیلوکوکی (*SSSS*) طیفی از بیماری‌هاست که مشخصه آن درماتیت اکسفولیاتیو است. ژن آن کروموزومی و پلاسمیدی است. نوع ET-A مقاوم به حرارت و ژن آن بر روی کروموزوم، نوع ET-B حساس به حرارت و ژن آن بر روی پلاسمید است. سمها سبب جداشدن دسموزوم‌ها شده و با سیتولیز و التهاب همراه نیست. آنتی‌بادی محافظت‌کننده ایجاد می کند. بیشتر در بچه‌ها و نوزادان دیده می‌شود زیرا به گلیکولیپیدهای شبه GM_4 اپیدرم نوزاد تمایل دارد که در بزرگسالان وجود ندارد.

انتروتوکسین

هشت نوع انتروتوکسین وجود دارد. این توکسین در ۱۰۰° C بمدت ۳۰ دقیقه پایدار است و در مقابل هیدرولیز آنزیمهای گوارشی و دوازدهه مقاوم‌اند. ۵۰-۳۰٪ از سویه های استافیلوکوکوس اورئوس آن را تولید می کنند. انتروتوکسین *A* شایعترین آنها در ارتباط با بیماری است. نوع *C-D* در شیر آلوده یافت شده و انتروتوکسین *B* عامل انتروکولیت است. به صورت سوپرآنتی ژن هستند. منجر به ترشح نیتریک اکسید به داخل اپیتلیوم و لایه لامینا پروپریا شده و واسطه‌های التهابی از ماست‌سل‌ها آزاد می‌شود و در نتیجه استفراغ روی می دهد که مشخصه اصلی مسمومیت با استافیلوکوکوس اورئوس می‌باشد.

توکسین- ۱ سندروم شوک سمی

بنام اگزوتوکسین تب‌زا یا انتروتوکسین F نیز شناخته می شود، مقاوم به حرارت و پروتئولیز است. ژن آن بر روی کروموزوم ۹۰٪ سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس وجود دارد و عامل سندرم شوک توکسیک در زمان قاعدگی است. بیان آن به اکسیژن زیاد و *pH* خنثی نیاز دارد که در ۱۵٪ سویه‌های اورئوس یافت می‌شود.

بعنوان سوپرآنتی ژن، در غلظت کم منجر به جداشدن سلول اندوتلیال شده و در غلظت زیاد خاصیت سیتوتوکسیک دارد. در عفونت موضعی واژن و ناحیه زخم به سدهای مخاطی نفوذ می‌کند که منجر به ایجاد اثرات سیستمیک و شوک هیپوولمیک می‌شود.

آنزیم‌های استافیلوککی

کواگولاز: سویه‌های *استافیلوکوکوس* اورئوس دو نوع کواگولاز دارند: متصل و آزاد. کواگولاز متصل به دیواره سلول توانایی تبدیل مستقیم فیبرینوژن به فیبرین نامحلول را دارد و باعث تجمع استافیلوکوک می‌شود. کواگولاز آزاد هم با فاکتور گلوبولین پلاسما به نام فاکتور فعال کننده کواگولاز واکنش داده و استافیلوترومبین (فاکتور شبه ترومبین) که اثری مشابه کواگولاز متصل به غشا دارد، تولید می کند. کواگولاز باعث تشکیل لایه‌های فیبرینی به دورآبسه شده و در نتیجه عفونت موضعی شده و از فاگوسیتوز در امان می ماند.

کاتالاز: تمام استافیلوکوک‌ها کاتالاز تولید می‌کنند که سبب تبدیل پراکسید هیدروژن سمی به آب و اکسیژن می‌شود.

هیالورونیداز: اسید هیالورونیک که موکو پلی‌ساکاریدهای اسیدی ماتریکس بافت همبند می باشد را هیدرولیز می‌کند. این آنزیم تسهیل کننده نفوذ استافیلوکوکوس اورئوس در بافت‌ها است. بیش از ۹۰٪ سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس قادر به تولید این آنزیم می‌باشند.

فیبرینولیزین: استافیلوکیناز هم خوانده می‌شود. به وسیله تمام سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس تولید می‌شود که قادر به حل کردن لخته‌های فیبرین است. این آنزیم با آنزیم‌های فیبرینولیتیک استرپتوکوکی متفاوت است.

لیپازها: تمام سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس و ۳۰٪ گونه‌های کواگولاز منفی، انواعی از لیپازها را تولید می‌کنند که هیدرولیز کننده لیپیدها می باشند. این عملکرد آنزیم برای حفظ حیات استافیلوکوکوس در ناحیه چربی زیرپوست بدن اساسی است. وجود این آنزیم برای تهاجم استافیلوکوک به بافتهای پوستی در بررسی و پیشرفت عفونت سطحی پوست مانند (فورنکل، کاربانکل) ضروری است.

نوکلئاز: مشخصه دیگر استافیلوکوکوس اورئوس تولید نوکلئاز مقاوم به حرارت است که نقش آن در پاتوژنز عفونت ناشناخته مانده است.

پنی‌سلیناز: در ۱۹۴۱ آنتی‌بیوتیک ها برای اولین بار مورد استفاده بالینی قرار گرفتند، اما۹۰ ٪ ایزوله‌های استافیلوکوکی به سرعت به آن مقاومت شدند. گسترش سریع این آنزیم بین باکتریها بعلت وجود ژن مقاومت بر روی پلاسمید قابل انتقال است. مقاومت به پنی‌سیلین رو به افزایش است که بخاطر توانایی باکتری در تولید پنی‌سلیناز (β لاکتاماز) است.

اپیدمیولوژی

استافیلوکوک‌ها در همه جا یافت می‌شوند. تمام افراد، حامل استافیلوکوکوس کواگولاز منفی بر روی پوست خود هستند و کلنیزاسیون نواحی مرطوب پوست به وسیله استافیلوکوکوس اورئوس شایع است. همچنین کلنیزاسیون در ریشه مو، ناف، پوست ـ ناحیه پرینه نوزادان نیز شایع می‌باشد. استافیلوکوکوس اورئوس و انواع کواگولاز منفی در اوروفارنکس، مجاری گوارشی و مجاری اورژنیتال یافت می‌شود. کودکان بزرگتر یا بالغین که به طور موقت یا دائم ناقل استافیلوکوکوس اورئوس هستند بیشتر باکتری را در ناحیه نازوفارنکس حمل می‌کنند، ۱۵٪ بالغین ناقل اورئوس در فارنکس خود هستند. ناقلین اصلی، بیماران بستری شده در بیمارستان، پرسنل پزشکی، افراد مبتلا به اگزمای پوستی، معتادان تزریقی و افرادی که نیاز به تزریق دائم دارند (مانند مبتلایان به دیابت، آلرژی، همودیالیزی) می‌باشند. اتصال ارگانیسم به اپیتلیوم مخاطی به وسیله اتصال اسید تیکوئیک به رسپتورهای فیبرونکتین انجام می‌گیرد.

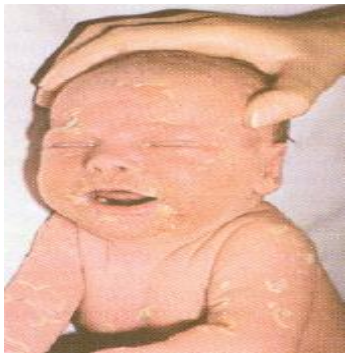
به دلیل وجود باکتری در پوست و نازوفارنکس انتشار باکتری شایع بوده و عامل عفونت‌های بیمارستانی است. استافیلوکوک‌ها به دمای بالا، دزانفکتانت‌ها و محلولهای آنتی‌سپتیک حساس بوده ولی قادر به زندگی بر روی سطح خشک می‌باشند. ارگانیسم‌ها از طریق تماس مستقیم یا تماس با وسایل شخصی به افراد منتقل می شوند. پرسنل پزشکی باید جهت جلوگیری از انتقال باکتری از خود به بیمار و بالعکس از تکنیک‌های مناسب شستشوی دست‌ها استفاده کنند.

بیماری‌های کلینیکی

استافیلوکوک اورئوس: از طریق تولید توکسین یا تهاجم مستقیم و تخریب بافتی می‌تواند عفونت ایجاد کند. تظاهرات کلینیکی بعضی بیماری‌های استافیلوکوکی در نتیجه فعالیت توکسین‌ها است (مانند *SSS* ، مسمومیت غذایی استافیلوکوکی و *TSS*). اما سایر بیماری‌ها در نتیجه تکثیر ارگانیسم، تشکیل آبسه و تخریب بافتی رخ می دهد (مانند عفونت پوستی اندوکاردیت، پنومونی، امپیم، استئومیلیت، آرتریت سپتیک). اجسام خارجی (اسپلینتر، کاتتر، شنت، دریچه مصنوعی یا پروتزها) می توانند سبب تسهیل عفونت زایی باکتری شوند. تعداد کمی استافیلوکوک برای ایجاد بیماری لازم است. بیمارانی که دچار نقص مادرزادی یا نقص در پاسخ کموتاکتیک یا نقص فاگوسیتی (مانند ویسکوت آلدریچ[1]، جاب باکلی[2]، بیماری گرانولوماتوز مزمن) هستند، حساسیت بیشتری به عفونت استافیلوکوکی دارند.

سندروم فلسی شدن

در سال ۱۸۷۸ ، رایتر و شاین ۲۹۷ نوزاد کمتر از یک ماه را معرفی کردند که دارای درماتیت اکسفولیاتیو تاولی بودند. این بیماری امروزه سندرم رایتر یا *SSSS* نامیده می‌شود که مشخصه آن ظهور ناگهانی اریتم اولیه موضعی (قرمز رنگ با التهاب در ناحیه دهان) است که در مدت ۲ روز تمام بدن را درگیر می‌کند. فشار کم به این نواحی باعث کنده شدن پوست می‌شود (علامت نیکولسکی مثبت) و به زودی اریتم تبدیل به تاول پوستی شده و پوسته پوسته شدن اپیتلیوم شروع می‌شود(شکل ۲-۶). تاول‌ها حاوی مایع شفاف استریل و بدون لکوسیت هستند. به این معنی که این بیماری با توکسین باکتری ایجاد شده است. بعد از۱۰-۷ روز آنتی بادی‌محافظت کننده ایجاد و اپیتلیوم دوباره ترمیم می‌شود و چون تنها لایه خارجی آسیب‌دیده است، بنابراین اسکار بر جای نمی‌ماند، این بیماری اساساً در نوزادان و کودکان کم سن دیده می‌شود و مرگ و میر آن کم است. مرگ می‌تواند در نتیجه عفونت ثانویه باکتریایی در ناحیه آسیب‌دیده باشد.



شکل۲-۶سندرم پوسته پوسته شدن

زخم زرد تاولی

شکل موضعی *SSSS* است. سویه‌های خاص استافیلوکوکوس توکسین مثبت (دارای فاژ تیپ VI) با عث تشکیل تاولهای پوستی سطحی می شوند(شکل ۳-۶). برخلاف بیمارانی که فرم منتشر بیماری را دارند، بیماران مبتلا به زرد زخم تاولی، تاولهای موضعی داشته و کشت آنها مثبت است. اریتم از حاشیه تاول فراتر نمی‌رود و علامت نیکولسکی منفی است. این بیماری در نوزادان و کودکان کم سن‌وسال دیده شده و بسیار پایدار است.

[1] Wiskott-Aldrich syndrome.
[2] Job-Buckley syndrome.

شکل۳-۶زرد زخم تاولی

مسمومیت غذایی استافیلوکوکی

مسمومیت غذایی یکی از شایعترین بیماری‌ها با منشاء غذایی است. بیماری به دلیل وجود توکسین در غذای آلوده روی میدهد. رایج‌ترین غذاهایی که آلوده می‌شوند، گوشت نمک سود شده، فرنی، سالاد سیب‌زمینی و بستنی است. مسمومیت استافیلوکوکی در نتیجه آلودگی غذا به وسیله انسان ناقل، ایجاد می شود. بنابراین با جلوگیری از فعالیت افرادی که دارای سابقه عفونت پوستی استافیلوکوکی، می توان از بروز بیماری جلوگیری کرد. زیرا نیمی از ناقلین دارای کلنیزاسیون باکتری بدون علامت در نازوفارنکس هستند. برای ایجاد مسمومیت، غذا باید در دمای اتاق بماند تا ارگانیسم سریعاً رشد کند و توکسین را آزاد کند. غذای آلوده هیچ‌گونه ظاهر یا طعم غیرعادی ندارد. حرارت منجر به از بین بردن باکتری می‌شود ولی بر توکسین آن بی‌اثر است.

پس از خوردن غذای آلوده علائم سریع و ناگهانی بروز می‌کند. دوره کمون آن ۴ ساعت است و علائم بالینی در کمتر از ۲۴ ساعت ظاهر می‌شود. مشخصه مسمومیت استافیلوکوکی استفراغ شدید، اسهال، دردهای شکمی و تهوع است. لرز و سردرد نیز ممکن است اتفاق بیفتد ولی تب وجود ندارد. اسهال آبکی و بدون خون بوده و دهیدراتاسیون به دلیل از دست دادن مایعات ظاهر می‌شود. ارگانیسم توکسین مثبت را می‌توان از غذای آلوده جدا کرد و کشت داد (در صورتیکه حین پختن کشته نشده باشند) ولی انتروتوکسین مقاوم به حرارت است و برای بررسی وجود آن از غذا استفاده می‌کنند.

درمان تنها برای از بین بردن دردهای شکمی و اسهال و برگرداندن آب و الکترولیتها بکار می‌رود و درمان آنتی‌بیوتیکی توصیه نمی‌شود. زیرا این بیماری بوسیله توکسین ایجاد می‌شود نه خود باکتری. آنتی بادی خنثی کننده توکسین دارای خاصیت حفاظتی بوده و ایمنی متقاطع در بین انتروتوکسین‌های متفاوت محدود می‌باشد. به هرحال ایمنی کوتاه مدت بوده و مسمومیت با انتروتوکسین‌های دیگر می‌تواند اتفاق بیفتد.

همچنین سویه‌های خاصی از استافیلوکوکوس اورئوس انتروکولیت ایجاد می‌کنند که علائم آن اسهال آبکی، دردهای شکمی و تب است. انتروکولیت در بیمارانی که از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف استفاده می‌کنند، دیده می‌شود، چرا که مصرف زیاد دارو باعث از بین رفتن فلور طبیعی روده می‌شود و زمینه را برای رشد استافیلوکوک فراهم می‌کند. تشخیص انتروکولیت زمانی اثبات می‌شود که امکان وجود سایر عوامل عفونی رد شود و استافیلوکوک به فراوانی در نمونه مدفوع دیده شود. گلبولهای سفید و پلاک‌های سفیدرنگ نیز همراه با زخم در مخاط روده قابل مشاهده هستند.

سندرم شوک توکسیک

اولین مورد از *TSS* در سال ۱۹۲۸ در استرالیا اتفاق افتاد که از میان ۲۱ بیمار کودک، ۱۲ مورد بعد از تزریق واکسن‌های آلوده به استافیلوکوکوس اورئوس مردند. پنجاه سال بعد Todd بیماری را که او سندرم شوک سمی می‌نامید در هفت کودک با بیماری سیستمیک مشاهده کرد و اولین گزارشات در مورد سندروم شوک سمی در زنان بالغ در تابستان ۱۹۸۰ منتشر شد. علت این بیماری تولید توکسین TSST-1 توسط سویه‌های استافیلوکوک و رشد در تامپون‌های با جذب زیاد بود ~~ولی تنها این بیماری منحصر به استافیلوکوک اورئوس است.~~

این بیماری با کلنیزه شدن سویه‌های توکسین مثبت استافیلوکوکوس اورئوس در واژن یا زخم شروع می‌شود. در ادامه توکسین وارد جریان خون شده و تظاهرات بالینی شامل تب ، افزایش فشار خون، راش‌های ماکولار اریتماتوز بروز می‌کند. سیستم دستگاه گوارش و اعصاب مرکزی هم درگیر می‌شوند. بعد از شناسایی علت و ایمونولوژی آن، درمان با آنتی‌بیوتیک مؤثر واقع شد. ۹۰٪ افراد دارای آنتی بادی ضد TSST-1 هستند. این آنتی بادی حفاظت کننده بود اما آنتی بادی محافظتی در۵۰٪ از افراد مبتلا بعد از بهبودی کاهش می یابد.

عفونت‌های پوستی

عفونتهای چرک زای استافیلوکوکی: به صورت موضعی شامل زردزخم، فولیکولیت، فورنکل، کاربانکل است. زردزخم عفونت سطحی است که اکثراً در کودکان کم سن و سال دیده می‌شود و در صورت و اندام‌ها ظاهر می‌شود. وزیکولهای متعدد در قسمت‌های مختلف شایع هستند و منجر به گسترش عفونت به نواحی مجاور پوست می‌شوند. زردرخم معمولاً به وسیله استافیلوکوک اورئوس ایجاد می‌شود اما استرپتوکوک گروه *A* نیز می‌تواند به تنهایی یا همراه استافیلوکوکوس اورئوس عامل ۲۰٪ موارد زردزخم باشد.

فولیکولیت: عفونت پیوژن فولیکول مو است. پایه فولیکول مو، بالای ابرو قرمز رنگ می‌شود و تجمع کوچکی از چرک در سطح اپیدرم ظاهر می‌شود. اگر این فولیکولیت در پایه مژه‌ها ظاهر شود به آن گل‌مژه گویند. فورنکل (کورک) در اثر انتشار فولیکولیت به وجود می‌آید و بزرگ، دردناک و همراه با ندولهای برجسته بوده و در زیر آنها تجمعی از بافت مرده و نکروز دیده می‌شود که خود به خود یا بعد از ایجاد شکاف به توسط جراحی تخلیه می‌شوند.

کاربانکل‌ها در اثر اتصال فورنکل ها به هم و نفوذ آنها به بافت زیرپوستی ظاهر می‌شود. معمولاً مجاری سینوسی متعددی دیده می‌شود و برخلاف مبتلایان به فولیکولیت و فورنکل، این بیماران تب و لرز دارند که نشان دهندهٔ گسترش سیستمیک عفونت استافیلوکوک از طریق خون است.

علاوه بر این عفونت زخم استافیلوکوکی با انتقال ارگانیسم‌های کلنیزه در پوست، بعد از عمل جراحی یا سایر ضربه‌ها ایجاد می‌شود. استافیلوکوک معمولاً قادر به ایجاد عفونت پایدار در افراد کاملاً سالم نیست، مگر اینکه اجسام خارجی در زخم این افراد باشد. عفونت با ادم ـ اریتم، درد و توده چرک مشخص می‌شود، در صورتیکه زخم باز شود به راحتی قابل درمان است. اگر علائمی مانند تب و درد عضلانی دیده شود از آنتی‌بیوتیک استفاده می‌شود.

باکتریمی و اندوکاردیت

استافیلوکوکوس اورئوس عامل شایع باکتریمی است. البته باکتریمی توسط سایر ارگانیسم‌ها نیز صورت می‌گیرد که برای تشخیص باید به محل تولید عفونت توجه کنیم. مکان اولیه عفونت در یک سوم بیماران مبتلا به باکتریمی اورئوس ناشناخته است. اما گسترش عفونت به جریان خون می‌تواند بعلت عفونت پوست باشد. بیش از ۵۰٪ موارد عفونت های بیمارستانی، بعد از عمل جراحی یا در نتیجه استفاده از کاتترهای داخل عروقی آلوده کسب می‌شود. باکتریمی استافیلوکوکوس اورئوس خصوصاً انواع پایدار آن می‌تواند مرتبط با آلوده شدن نواحی دیگر بدن مثل قلب باشد. اندوکاردیت حاصل از اورئوس بیماری وخیمی است که میزان مرگ و میر آن ۵۰٪ است. علائم آن در ابتدا مشابه انفلوانزا است اما وضعیت وخیم شده و همراه با تخریب قلب و آمبولی سپتیک است. در صورت عدم درمان به موقع، پیش آگهی بیماران بسیار ضعیف خواهد بود. در افرادی که به طور کامل درمان شده‌اند، اندوکاردیت دریچه سه‌لختی طرف راست را درگیر می‌کند. علائم اولیه خفیف است اما تب، لرز و درد قفسه سینه همراه با آمبولی ریوی دیده می‌شود. گرفتاری سایر ارگانها در اثر گسترش عفونت ثانویه شایع است.

پنومونی و امپیم

بیماری تنفسی اورئوس بعد از آسپیراسیون ترشحات دهانی یا از طریق گسترش خونی ارگانیسم به وجود می‌آید. پنومونی آسپیراسیون عمدتاً در جوانان و بیمارانی که دارای سیستیک فیبروزیس، انفلوانزا، عفونت مزمن ریوی و برونشیت هستند دیده می‌شود. آزمایشات رادیوگرافی ترشحات تکه‌تکه، مایع یا آبسه را نشان می‌دهد که به توانایی ارگانیسم موجود در آبسه، برای ترشح سموم سیتوتوکسیک و آنزیم‌ها بستگی دارد. پنومونی هماتوژن در بیمارانی که با باکتریمی یا اندوکاردیت دارند، شایع است. شکل شدیدی از پنومونی نکروزدهنده اکتسابی با استفراغ خونی، شوک سپتیک و درصد بالایی از مرگ‌ومیر همراه است. لوکوسیدین PV عامل این بیماری است. اگرچه در بالغین جوان و کودکان دیده می‌شود، اما محدود به این سنین نمی‌باشد.

امپیم در ۱۰٪ بیماران مبتلا به پنومونی دیده می‌شود که عامل بیش از ۳۰٪ از موارد امپیم استافیلوکوکوس اورئوس است، به دلیل تجمع این ارگانیسم در حفرات هوایی، تخلیه مواد چرکی در برخی موارد مشکل است.

استئومیلیت و آرتریت چرکی

استئومیلیت استافیلوکوکوس اورئوس در نتیجه انتشار باکتری از طریق خون به استخوان یا عفونت ثانویه ناشی از تروما یا گسترش از نواحی آلوده مجاور به استخوان است. گسترش هماتوژن در کودکان معمولاً در نتیجه عفونت پوستی استافیلوکوکی حاصل می‌شود و اغلب شامل ناحیه متافیز استخوانهای دراز است. این عفونت با درد ناگهانی موضعی در ناحیه استخوان مبتلا و تب بالا مشخص می‌شود. کشت خون در ۵۰٪ موارد مثبت است. استئومیلیت هماتوژن در بالغین دیده می‌شود و معمولاً به شکل استئومیلیت مهره‌ها است و ندرتاً استخوانهای دراز را درگیر می‌کند. علامت اولیه آن درد شدید همراه با تب است. ضایعات رادیوگرافی در بچه‌ها و بزرگسالان ۳-۲ روز بعد از شروع علائم اولیه قابل مشاهده است. آبسه‌های برودی نوع مجزایی از استئومیلیت استافیلوکوکی است که در ناحیه متافیز استخوانهای دراز و تنها در بزرگسالان دیده می‌شود. استئومیلیت استافیلوکوکی که دنبال تروما یا عمل جراحی ظاهر می‌شود معمولاً با التهاب و تخلیه چرک از زخم یا مجرای سینوسی زیراستخوان همراه است. بدلیل محدود بودن عفونت استافیلوکوکی به زخم، ایزوله کردن ارگانیسم از این ناحیه نمی‌تواند پیش‌بینی کننده وقوع گرفتاری استخوان باشد. با استفاده از آنتی‌بیوتیک درمانی مناسب و جراحی می‌توان به سرعت استئومیلیت استافیلوکوکی را درمان کرد.

استافیلوکوکوس اورئوس عامل اولیه آرتریت سپتیک در کودکان و بالغین که تزریقات انجام داده اند یا مفصل مصنوعی دارند دیده می‌شود. گرفتاری ثانوی چند مفصل به دلیل گسترش هماتوژن از یک ناحیه موضعی است. معمولاً اورئوس با نیسریاگونوره‌آ (Neisseria gonorrhea) که عامل شایع استئومیلیت است، اشتباه می‌شود. آرتریت استافیلوکوکی با درد مفاصل، اریتماتوز، همراه با آسپیراسیون مواد چرکی مشخص می‌شود. عفونت معمولاً در مفصلهای بلند دیده می‌شود. پیش‌آگهی بیماری درکودکان بسیار خوب است اما در بالغین بستگی به طبیعت، بیماری سبب بروز تظاهرات ثانویه می شود.

استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس و سایر استافیلوکوکوس‌های کواگولاز منفی

اندوکاردیت

استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس، لوگدوننسیس (lugedunensis) و سایر انواع کواگولاز منفی می‌توانند دریچه‌های پروستتیک و طبیعی قلب را عفونی کند. عفونت دریچه‌های طبیعی در نتیجه تلقیح ارگانیسم‌ها به داخل دریچه تخریب شده قلب حاصل می‌شود (تخریب ناشی از بیماری روماتیسم قلبی). این فرم از اندوکاردیت نادر بوده و غالباً به وسیله استرپتوکوک‌ها ایجاد می‌شود. در مقابل استافیلوکوک‌ها عامل عمده اندوکاردیت دریچه‌های مصنوعی هستند. ارگانیسم در زمان کار گذاشتن دریچه وارد می‌شود و عفونت به طور مخفی باقی می‌ماند و علائم بالینی تا یک سال بعد از جراحی تظاهر نمی‌کند. عفونت در محل اتصال دریچه به بافت قلب دیده می‌شود. بنابراین با تشکیل آبسه همراه بوده و منجر به جدا شدن دریچه از ناحیه مفصلی شده و عملکرد مکانیکی قلب ضعیف می‌شود. به دلیل ماهیت ناحیه عفونی، آمبولی سپتیک و باکتریمی دائم در بیماران مبتلا شیوع کمتری دارد اما در سایر موارد اندوکاردیت شایع است. پیش‌آگهی بیماران بد است و باید جراحی و درمان بالینی فوراً انجام شود.

عفونت کاتترو شنت

۵۰٪ عفونت‌های کاتتر و شنت به وسیله استافیلوکوکوس کواگولاز منفی ایجاد می‌شود. انواع کواگولاز منفی‌ها قادر به تولید پلی‌ساکارید چسبناکی هستند که به وسیله آنها به کاتتر و شنت‌ها متصل می‌شوند و از دسترس آنتی‌بیوتیک و سلولهای التهابی دور می مانند. باکتریمی معمولاً دیده می‌شود. گلومرولونفریت به واسطه کمپلکس ایمنی در بیماران مبتلا به عفونت پایدار، ایجاد می‌شود.

عفونت مفصل مصنوعی

عفونت مفصل مصنوعی به خصوص در مفصل ران ایجاد می‌شود. بیمار معمولاً درد موضعی و ضعف مکانیکی در مفصل دارد. علائم سیستمیک مانند تب و لکوسیتوز بروز نمی‌کند و کشت خون معمولاً منفی است. درمان شامل تعویض مفصل و درمان با آنتی‌بیوتیک است. خطر عفونت دوباره در مفصل جدید نیز در این افراد زیاد است.

عفونت‌های مجاری ادراری

استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس عامل عفونت مجاری ادراری در زنان فعال از نظر جنسی است و ندرتاً می‌تواند در مجاری ادرار نیز کلنیزه شود. زنان مبتلا معمولاً دارای اختلال ادراری (درد هنگام ادرار) پیوریا (چرک در ادرار) و ارگانیسم‌های فراوان در ادرار هستند. بیماران سریعاً به آنتی‌بیوتیک پاسخ می‌دهند و عفونت برگشت پذیر نیست.

تشخیص آزمایشگاهی

میکروسکوپی

استافیلوکوک‌ها کوکسی‌های گرم مثبتی هستند که بر روی محیط آگاردار رشد می‌کنند، آرایش میکروسکوپی خوشه انگوری دارند. اما در نمونه‌های بالینی معمولاً به شکل منفرد یا گروه کوچکی از ارگانیسم‌ها هستند. آشکارسازی ارگانیسم در نمونه بالینی به نوع عفونت و کیفیت موادی که برای آنالیز بکار می‌روند، بستگی دارد. چرک و آسپیره حاوی مواد نکروتیک، تعداد کمی ارگانیسم دارد و نمونه مناسبی نیستند. معمولاً تعداد کمی ارگانیسم در خون بیماران مبتلا به باکتریمی دیده می‌شود (متوسط کمتر از ۱ ارگانیسم در هر میلی لیتر خون). بنابراین، نمونه‌های خونی را باید کشت بدهیم و نیاز به رنگ‌آمیزی ندارد. استافیلوکوک‌ها در نازوفارنکس بیماران مبتلا به *SSSS* و در واژن مبتلایان به *TSS* دیده می‌شود که قابل افتراق از سایر ارگانیسم‌های فلور طبیعی این ناحیه نیستند. تشخیص بر اساس تظاهرات کلینیکی همراه با جداسازی استافیلوکوکوس اورئوس در کشت تأئیدی انجام می‌گیرد. تظاهرات بالینی شامل استفراغ، درد شکمی و سابقه خوردن غذای خاص (گوشت نمک‌سود) می‌تواند در تشخیص مسمومیت غذایی مؤثر باشد. رنگ‌آمیزی گرم نمونه غذا یا بیمار کاربردی ندارد.

کشت

نمونه‌های بالینی باید در محیط غنی شده آگار با خون گوسفند انکوبه شود. اگر مخلوطی از ارگانیسم‌ها در نمونه دیده شود (نمونه زخم ، تنفسی) استافیلوکوکوس اورئوس به طور انتخابی بر روی محیط آگار حاوی ۷/۵٪ $NaCl$ رشد می‌کند. زیرا نمک از رشد سایر ارگانیسم‌ها جلوگیری می‌کند. همچنین می‌توان از مانیتول استفاده کرد چرا که این قند توسط اورئوس تخمیر می‌شود. استافیلوکوک‌ها در شرایط هوازی و بی‌هوازی در محیط‌های غنی‌شده غیراختصاصی رشد می‌کنند و بعد از ۲۴ ساعت کلنی بزرگ و صاف ظاهر می‌شود. کلنی استافیلوکوکوس اورئوس طلائی رنگ است. بخصوص اگر کشت در دمای اتاق انکوبه شود. تمامی ایزوله‌های استافیلوکوکوس اورئوس و برخی از سویه‌های کواگولاز منفی بر روی آگار خون‌دار حاوی خون گوسفند همولیز ایجاد می‌کنند. همولیز به وسیله سیتوتوکسین‌ها خصوصاً آلفا توکسین ایجاد می‌شود.

سرولوژی

تلاش برای آشکارسازی آنتی ژن‌های استافیلوکوکی در نمونه‌های خون یا سایر نمونه‌ها معمولاً موفقیت‌آمیز نیست. آنتی‌بادی ضداسید تیکوئیک دیواره سلولی در بسیاری از بیماران مبتلا به عفونت پایدار استافیلوکوکی دیده می‌شود. آنتی‌بادیها در طی ۲ هفته بعد از استقرار بیماری افزایش می‌یابند و در اکثر بیمارانی که اندوکاردیت استافیلوکوکی دارند، قابل ردیابی است. آشکارسازی آنتی‌بادی‌ها در بیماران مبتلا به استئومیلیت استافیلوکوکی یا عفونت زخم به علت تمرکز عفونت در این نواحی و عدم تحریک سیستم ایمنی هومورال قابل اعتماد نیست. تیتر بالای آنتی‌بادی در بیماران مبتلا به باکتریمی نشان‌دهنده نیاز به درمان طولانی مدت با آنتی‌بیوتیک است. جواب منفی سرولوژی نیز باید ارزیابی شود، زیرا قابل اعتماد نیست.

تشخیص

تست‌های بیوشیمیایی ساده (واکنش مثبت کواگولاز، نوکلئاز مقاوم به حرارت، آلکالین فسفاتاز و تخمیر مانیتول) جهت افتراق اورئوس از سایر استافیلوکوک‌ها کاربرد دارند. افتراق انواع کواگولاز منفی سخت‌تر است و در آزمایشگاه‌ها انجام نمی شود مگراینکه از لحاظ بالینی حائز اهمیت باشد.

برای تشخیص فراگونه‌ای ایزوله‌ها می‌توان از روشهای، حساسیت آنتی‌بیوتیکی (آنتی‌بیوگرام)، بیوتایپینگ و فاژتایپینگ استفاده کرد. آنتی‌بیوگرام و بیوتایپینگ به عنوان بخشی از مراحل تشخیص معمول ایزوله‌ها بکار می‌رود. این تست، حساسیت تشخیصی بالایی ندارد اما در مواردی که دو ایزوله دارای حساسیت آنتی‌بیوتیکی متفاوت یا خاصیت بیوشیمیایی متفاوت باشد مناسب می‌باشند. از فاژتایپینگ در افتراق سویه‌های استافیلوکوکی می‌توان استفاده کرد که براساس حساسیت باکتری به لیز توسط فاژها است. آنالیز پلاسمید و DNA ی ژنومی میتواند در سطح گونه و زیرگونه ایزوله‌های استافیلوکوکی را شناسایی نماید.

درمان، پیشگیری و کنترل

استافیلوکوک‌ها بعد از تجویز پنی‌سیلین به سرعت نسبت به داروها مقاوم شدند. امروزه کمتر از ۱۰٪ سویه‌ها به این دارو حساس هستند. این مقاومت به پنی‌سیلین به وسیله پنی‌سیلیناز (β لاکتاماز خاص پنی‌سیلین) ایجاد شد که حلقه بتالاکتام پنی‌سیلین را هیدرولیز می‌کند. ژن آن به وسیله پلاسمیدهای قابل انتقال حمل می‌شود که باعث تسهیل انتقال مقاومت در بین سویه‌ها می‌گردد. به علت مشکلاتی که استافیلوکوک مقاوم به پنی‌سیلین ایجاد می‌کردند. پنی‌سیلین‌های نیمه سنتتیک که به هیدرولیز β لاکتاماز مقاوم بودند (مانند متی‌سیلین، نفسلین، اگزاسیلین، دی‌گلوکزاسیلین) ساخته شدند. اما استافیلوکوک توانست به آنها نیز مقاومت نشان بدهد. ۵۰-۳۰٪ سویه های استافیلوکوکوس اورئوس و ۵۰٪ انواع کواگولاز منفی به پنی‌سیلین‌های غیرسنتتیک مقاوم هستند.

مقاومت در نتیجه ژن $mecA$ ایجاد می‌شود که کدکننده نوع جدیدی از پروتئین متصل شونده به پنی‌سیلین PBP_2 می‌باشد. PBP_2 به پنی‌سیلین‌ها متصل می‌شود اما عملکرد آنزیماتیک خود را حفظ می کند. همه باکتری‌هایی که در جمعیت مقاوم قرار دارند ممکن است پروتئین PBP_2 را بیان نکنند، پس روشهای مقاومت دیگری وجود دارد. بیان ژن PBP_2 باعث مقاومت باکتری به تمام آنتی‌بیوتیکهای β لاکتام می‌شود (مانند سفالوسپورین و کارباپنم‌ها) (مقاومت ناهمگون). استافیلوکوک‌ها توانایی قابل ملاحظه‌ای جهت ایجاد مقاومت به اکثر آنتی‌بیوتیک‌ها را دارند.

اخیراً تنها آنتی‌بیوتیکی که بر ضد استافیلوکوک فعال باقیمانده ونکومایسین است. امروزه مقاومت به ونکومایسین در استافیلوکوک‌های کواگولاز منفی دیده شده اما مکانیسم مقاومت مشخص نیست ولی ممکن است به علت تغییر دردیواره سلولی و عدم توانایی ونکومایسین در اتصال و در نهایت عدم توقف سنتز پپتیدوگلیکان باشد. ژن مسئول مقاومت به ونکومایسین به طور مصنوعی از انتروکوک‌ها به استافیلوکوک‌ها قابل انتقال است. اگر این فرایند در طبیعت صورت گیرد، استافیلوکوک‌ها می‌توانند مقاومت بالایی به ونکومایسین کسب کنند و این فرایند باعث بوجود آمدن باکتری با ویرولانس بالا می‌شود که اساساً قابل درمان نمی باشد.

استافیلوکوک‌ها ارگانیسم‌هایی هستند که در همه جا وجود دارند و در روی پوست و غشای مخاطی دیده می‌شوند. حضور آنها در روی پوست دائمی است. اما تعداد ارگانیسم‌هایی ایجاد کننده عفونت معمولاً بالا است مگر اینکه یک ماده خارجی (خاک، اسپلینتر، نخ بخیه) در زخم وجود داشته باشد. تمیز کردن زخم و استفاده کردن از یک ماده ضدعفونی کننده مناسب (مانند صابون، محلول ید، هگزاکلروفن) می‌تواند از وقوع عفونت‌ها در افراد سالم جلوگیری کند.

انتقال استافیلوکوک از فردی به فرد دیگر به سختی قابل پیشگیری است. عفونت‌های زخم جراحی که به وسیله تعداد کم ارگانیسم بوجود می‌آیند به علت وجود اجسام خارجی و بافت مرده نیز بوجود می آید. به هر حال استریل کردن پرسنل اتاق عمل و محیط واقع‌بینانه نیست اما خطر آلوده شدن در حین جراحی را می‌توان با شستشوی مناسب دست ناقلین نازوفارنکس که مخزن دائمی ارگانیسم‌ها هستند کاهش داد. در هر صورت می‌توان با استفاده از کموپروفیلاکسی با ونکومایسین وریفامپین در این زمینه به موفقیت‌هایی دست یافت.

خلاصه:

خلاصه عوامل ویرولانس استافیلوکوکوس اورئوس	
عوامل ویرولانس	اثرات بیولوژیک
ترکیبات ساختمانی:	
کپسول	مانع از فاگوسیتوز، مانع از تکثیر سلولهای منونوکلئر، تسهیل کننده اتصال به سلولهای میزبان
پپتیدوگلیکان	عامل پایداری اسموتیک، محرک تولید عامل تب زای درونی(شبیه اندوتوکسین)، جاذب شیمیایی لوکوسیت(عامل تشکیل آبسه) و مانع از فاگوسیتوز
تیکوئیک اسید	تنظیم کننده غلظت کاتیونهای غشا سلول و اتصال به فیبرونکتین
پروتئین A	مانع از پاکسازی توسط آنتی بادیهای IgG 1,2,4، جاذب لوکوسیتها و ضد کمپلمان
غشای سیتوپلاسمی	سد اسموتیک، تنظیم کننده ورود و خروج مواد و محل آنزیمهای تنفسی
توکسینها:	
سیتوتوکسین	سمی برای بسیاری از سلولها از جمله لوکوسیتها، فیبروبلاست، ماکروفاژ، اریتروسیت وپلاکت

سم اکسفولیاتیو	سرین پروتئازی است که پلهای بین سلولی را می شکند
انتروتوکسین	سوپر آنتی ژن(محرک تکثیر سلولهای T و ترشح اینترلوکین)، محرک رها شدن واسطه های التهابی از ماست سل ها، افزاینده حرکات روده و از دست دادن، آب تهوع واستفراغ
توکسین سندرم شوک سمی-۱	سوپر آنتی ژن(محرک تکثیر سلولهای T و ترشح اینترلوکین) و عامل تخریب سلولهای اندوتلیال
آنزیمها:	
کواگولاز	تبدیل کننده فیبرینوژن به فیبرونکتین
کاتالاز	شکستن پراکسید هیدروژن
هیالورونیداز	هیدرولیز اسید هیالورونیک بافت همبند و عامل انتشار باکتری در بافت
فیبرینولیزین	هیدرولیز لخته های فیبرینی
لیپاز	هیدرولیز لیپید
نوکلئاز	هیدرولیز اسید نوکلئیک
پنی سیلیناز	هیدرولیز پنی سیلین

خلاصه‌ی استافیلوکوکوس اورئوس

فیزیولوژی و ساختار

کوکسی گرم مثبت خوشه ای، کاتالاز مثبت وبیهوازی اختیاری

دارای کپسول و لایه لزج

دارای کواگولاز و سایر پروتئینهای سطحی

دارای ریبیتول تایکوئیک اسید و پروتئین اختصاصی A

عوامل ویرولانس

به جدول فوق مراجعه شود

اپیدمیولوژی

فلور طبیعی پوست و غشای مخاطی است و ارگانیسم روی سطوح خشک بمدت طولانی باقی می ماند.

انتقال از طریق شخص به شخص یا تماس با سطوح آلوده

عوامل خطر ساز عبارتند از: وجود جسم خارجی در ضایعه، جراحی و استفاده از آنتی بیوتیکهای سرکوب کننده فلور طبیعی.

سایر عوامل خطر ساز: کودکان و نوزادان با فقر بهداشتی، دوره قاعدگی زنان، وجود کاتترهای درون رگی، نقص در عملکرد ریه

عفونت در سراسر دنیا وجود دارد. شیوع فصلی ندارد مگر در مسمومیت غذایی که بیشتر در تابستان دیده می شود.

بیماری

با واسطه سم (مسمومیت غذایی، سندروم فلسی شدن پوست، سندرم شوک سمی)؛ بیماریهای پوستی(جوش، کورک،کفگیرک، زرد زخم و عفونتهای زخم)؛ سایرین (باکتریمی، امپیم، اندوکاردیت، استئومیلیت، پنومونی و آرتریت سپتیک)

تشخیص

روش میکروسکوپی، رنگ آمیزی گرم و کشت بر روی محیطهای غیر اختصاصی

استفاده از آنتی بادیها در تشخیص ارزش کمی دارد

درمان، پیشگیری و کنترل

آنتی بیوتیک انتخابی اگزاسیلین(سایرپنی سیلین های مقاوم به پنی سیلیناز)

تخلیه عفونتهای بسته مانند آبسه ها

درمان علامتی بیماران مبتلا به مسمومیت غذایی

تمیز نگهداشتن پوست و استفاده از ضد عفونی کننده ها

شستشوی دستها

خلاصه کلینیکی استافیلوکوکوس اورئوس

بیماریهای وابسته به توکسین:

سندرم فلسی شدن پوست–پوسته پوسته شدن اپیتلیوم در نوزادان، تاول بدون ارگانیسم یا لوکوسیت

مسمومیت غذایی–پس از خوردن غذای آلوده به انتروتوکسین حساس به گرما، حمله سریع استفراغ، اسهال و کرامپهای شکمی که پس از ۲۴ ساعت بهبود می یابد

شوک سمی–درگیری چند ارگان بدون بروز تب، کاهش فشار خون راشهای منتشر اریتماتوز. مرگ ومیر بعلت عدم درمان سریع و حذف کانون عفونت بالا است.

عفونتهای چرکی:

زرد زخم–عفونت موضعی پوست همراه باوزیکولهای چرکی

فولیکولیت– زرد زخم همراه با درگیری فولیکولهای مو

فرونکل و جوش–ندولهای چرکی، دردناک و بزرگ

کاربانکل–فرونکلهای عمقی در بافت همراه با علایم سیستمیک (تب، لرز و باکتریمی)

باکتریمی و اندوکاردیت–باکتریمی انتشار باکتری از یک کانون عفونی به خون و اندوکاردیت آسیب به لایه اندوتلیال قلب است

پنومونی و امپیم –تشکیل توده های جامد وآبسه در ریه افراد بسیار جوان و بسیار مسن و بیماران مبتلا به عفونت ریوی. پنومونی ایجاد شده بسیار شدید، نکروز دهنده همراه با شوک سمی و مرگ و میر بالا

استئومیلیت –تخریب استخوانها بخصوص متافیز استخوانهای بلند

آرتریت چرکی–مفاصل اریتماتور و دردناک بهمراه تجمع چرک در فضای مفصلی

گونه های استافیلوکوکوس:

عفونت زخم–با اریتم و چرک در محل آسیب دیده یا جراحی شده همراه است. عفونت ممکن است بوسیله استافیلوکوکوس اورئوس یا سایر استافیلوکوکهای کواگولاز منفی روی دهد

عفونت دستگاه ادراری–تکرر ادرار و چرک در ادرار در زنان جوان با فعالیت جنسی(استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس)، در افراد دارای کاتتر(سایر استافیلوکوکهای کواگولاز منفی) یا بدنبال باکتریمی روی می دهد

عفونت کاتتر و شنت–پاسخ التهابی مزمن به باکتریهای روی شنت یا کاتتر(بیشتر بعلت استافیلوکوکهای کواگولاز منفی)

عفونت ابزار مصنوعی–عفونت مزمن بعلت آلودگی ابزار ایجاد می شود(بیشتر بوسیله استافیلوکوکهای کواگولاز منفی)

فصل هفتم
استرپتوکوک‌ها

اهداف فصل

دانشجویان با مطالعه این فصل قادر خواهند بود:

- در مورد خصوصیات ساختاری و کشت استرپتوکوک ها توضیح دهند.
- اعضای جنس استرپتوکوک را نام ببرند.
- عوامل بیماریزایی استرپتوکوک ها را شرح دهند.
- پاتوژنز و بیماریهای ناشی از استرپتوکوک های مختلف را شرح دهند.
- روشهای تشخیص، درمان و پیشگیری عفونتهای استرپتوکوکی را توضیح دهند.

استرپتوکوک‌ها

جنس استرپتوکوکوس مجموعه گوناگونی از کوکسی‌های گرم مثبت هستند که معمولا" به صورت جفت یا زنجیره قرار گرفته‌اند. بیشتر گونه‌ها بی‌هوازی اختیاری هستند و بعضی فقط در اتمسفری حاوی دی‌اکسیدکربن رشد می‌کنند (کاپنوفیل). نیازهای غذایی آنها پیچیده بوده و جداسازی آنها مستلزم استفاده از محیط‌های غنی شده با خون یا سرم است. این باکتری‌ها از تخمیر کربوهیدرات‌ها اسیدلاکتیک تولید می‌کنند و برخلاف گونه‌های استافیلوکوک، استرپتوکوک‌ها کاتالاز منفی هستند.

استرپتوکوکها پاتوژنهای انسانی مهمی هستند. متأسفانه تفاوت گونه‌ها در این جنس پیچیده است، به همین علت سه روش مختلف برای طبقه بندی این ارگانیسم‌ها استفاده می‌شود که به ترتیب زیر است:

۱. صفات سرولوژیکی: گروه بندی لانسفیلد A تا W
۲. الگوهای همولیز: همولیز کامل (β)، همولیز ناقص (α) و عدم همولیز (γ)
۳. صفات بیوشیمیایی (فیزیولوژیکی)

بیشتر گونه‌های β همولیتیک و بعضی گونه‌های α همولیتیک و غیر همولیتیک دارای آنتی‌ژن‌های اختصاصی گروه هستند که بیشتر آنها کربوهیدرات‌های دیواره سلولی می‌باشند. این آنتی‌ژنها می‌توانند به آسانی به وسیله روشهای ایمونولوژیکی تشخیص داده شوند و برای تشخیص سریع بعضی استرپتوکوکهای پاتوژن می‌توانند مفید باشند.

اغلب استرپتوکوکهای α همولیتیک و غیر همولیتیک آنتی‌ژنهای اختصاصی گروه دیواره سلولی را ندارند. این ارگانیسم‌ها بیشتر بر اساس صفات فیزیولوژیکی تشخیص داده می‌شوند. بعضی گونه ها مانند گونه استرپتوکوکوس آنژینوسوس ممکن است غیرقابل تیپ بندی باشد (گروه ویریدانس) و یا ممکن است با آنتی سرم‌های گروه A، B، C، F یا G واکنش دهد.

استرپتوکوک‌های چرکزا (Streptococcus pyogenes)

دو گونه استرپتوکوک در گروه A طبقه بندی می‌شوند: استرپتوکوکوس پایوژنز و استرپتوکوکوس آنژینوسوس (S.angionsus)، استرپتوکوکوس پایوژنز، بیشتر متداول است و یکی از عوامل مهم بیماریهای چرکی و غیرچرکی می‌باشد. اگرچه آنها عامل بسیار شایع فارنژیت باکتریایی هستند، اما گزارش‌هایی از این باکتری‌های تحت عنوان «گوشت‌خوار» هم در مقالات علمی وجود دارد.

فیزیولوژی و ساختار

استرپتوکوکوس پایوژنز کوکسی‌های کروی mm ۲-۱هستند که در نمونه‌های کلینیکی زنجیره‌های کوچک تشکیل می‌دهند و در محیط مایع به صورت زنجیره‌های بلندتر رشد می‌کنند (شکل ۱-۷). رشد آنها در محیط بلاد آگار غنی شده ایده‌آل است ولی اگر محیط حاوی غلظت بالای گلوکز باشد، رشدشان محدود می‌شود. بعد از ۲۴ ساعت انکوباسیون کلنی‌های سفید با قطر mm ۲-۱ با ناحیه وسیع همولیز بتا قابل مشاهده است. سویه‌های کپسول‌دار ممکن است روی محیط تازه تهیه شده ظاهر موکوئیدی داشته باشند، ولی روی محیط خشک چروکیده می‌شوند. کلنی‌های بدون کپسول کوچکتر و براق هستند (شکل ۲-۷).

بر روی ساختار آنتی‌ژنی استرپتوکوکوس پیوژنز مطالعات زیادی انجام شده است. الگوی اصلی ساختمان دیواره سلولی لایه پپتیدوگلیکان است که شبیه همان چیزی است که در سایر باکتریهای گرم مثبت دیده می‌شود. در داخل دیواره سلولی آنتی‌ژنهای اختصاصی گروه و اختصاصی تیپ وجود دارند.

شکل ۱-۷ رنگ آمیزی گرم استرپتوکوکوس پایوژنز

شکل ۲-۷ کلنی استرپتوکوکوس پایوژنز بر روی بلاد آگار

کربوهیدراتهای اختصاصی گروه

کربوهیدراتهای اختصاصی گروه که تقریباً ۱۰٪ وزن خشک سلول را تشکیل می‌دهند دیمری از N استیل گلوکز آمین و رامنوز هستند. این آنتی‌ژن برای دسته بندی استرپتوکوکهای گروه A و تشخیص آنها از سایر گروههای استرپتوکوک استفاده می‌شود.

پروتئین‌های اختصاصی تیپ

پروتئین M پروتئین اصلی اختصاصی تیپ است که در استرپتوکوکهای بیماریزا (ویرولانس) دیده می‌شود. این پروتئین شامل دو زنجیره پلی پپتیدی مارپیچ است. انتهای کربوکسیلی در غشای سیتوپلاسمی قرار دارد و در همه استرپتوکوکهای گروه A یکسان است. انتهای آمینی که از میان دیواره سلولی به سطح سلول کشیده شده است. مسئول تغییرپذیری آنتی‌ژنیک می‌باشد. پروتئین M به رده های مولکولی I و II تقسیم می‌شود.

کلاس I پروتئین M دارای ناحیه ثابت (C) است و آنتی بادی علیه آن تولید می شود در صورتی که آنتی‌بادی علیه ناحیه C پروتئین M کلاس II بخوبی تشکیل نمی شود. این مسئله ظاهراً در بیمارانی که به تب روماتیسمی مبتلا هستند مهم است زیرا بیماری آنها ناشی از سویه‌های دارای کلاس ۱ پروتئین M می باشد.

پروتئین اختصاصی تیپ دیگری که شاخص اپیدمیولوژیکی مفیدی برای سویه‌های باکتری است، پروتئین T (مقاوم به تریپسین) است. نقش ساختمانی این پروتئین ناشناخته است. دسته‌بندی اپیدمیولوژیکی استرپتوکوکوس پیوژنز بر اساس تشخیص تیپ‌های T و M اختصاصی می‌باشد.

دیگر ترکیبات سطح سلول

دیگر ترکیبات مهم دیواره سلولی استرپتوکوکوس پیوژنز شامل پروتئین‌های شبه M، لیپو تایکوئیک اسید و پروتئین F هستند. لیپو تایکوئیک اسید و پروتئین F، اتصال باکتری به فیبرونکتین موجود در سطح سلول میزبان تسهیل می‌کنند.

کپسول

خارجی‌ترین لایه سلول کپسول است که از اسید هیالورونیک حاوی مولکولهای تکراری گلوکورونیک اسید و N ـ استیل گلوکز آمین تشکیل شده است. کپسول از فاگوسیت شدن باکتری جلوگیری می‌کند که این عمل با ایجاد یک سد فیزیکی بین پروتئین‌های کمپلمان اپسونیک چسبیده به سطح باکتری و سلولهای فاگوسیت کننده می‌شود.

پاتوژنز و ایمنی

ویرولانس استرپتوکوکهای گروه A به وسیله توانایی باکتریها برای اتصال به سطح سلول میزبان، حمله به سلولهای اپیتلیال، جلوگیری از اپسونیزاسیون و فاگوسیت شدن و تولید آنزیم‌ها و سموم مختلف تعیین می‌شود (جدول ۱-۷). از بین آنتی‌ژنهای باکتریایی اسید لیپو تایکوئیک، پروتئین M و پروتئین F مهمترین هستند. اتصال اولیه ضعیف بین اسید لیپو تایکوئیک و فیبرونکتین و سلولهای اپیتلیال تشکیل می شود. چسبیدن بعدی به واسطه پروتئین M ، F و دیگر ادهسین‌ها است که با رسپتورهای خاص سلول میزبان واکنش می دهند. مطالعات اخیر ثابت می کند که استرپتوکوکوس پیوژنز می‌تواند به سلولهای اپیتلیال به واسطه پروتئین M و F و سایر آنتی‌ژنهای باکتری، حمله کند . باور بر این است که این روش ورود به سلول برای ایجاد عفونتهای مزمن (مانند فارنژیت استرپتوکوکی عود کننده) و همچنین هجوم به بافتهای عمقی مهم است.

همچنین استرپتوکوکوس پیوژنز چندین روش برای جلوگیری از اپسونیزاسیون و فاگوسیته شدن دارد. ناحیه محافظت شده پروتئین M می‌تواند به β گلوبولین سرم، فاکتور H، که یک پروتئین تنظیم کننده برای مسیر آلترناتیو کمپلمان است متصل شود. ترکیب C_3b کمپلمان واسط مهم فاگوسیت کننده است که به وسیله فاکتور H مهار می‌شود. بنابراین وقتی C_3b به سطح سلول در ناحیه پروتئین M متصل می‌شود به وسیله فاکتور H تخریب می‌گردد و از فاگوسیت شدن باکتری جلوگیری می‌گردد. این اثر فقط وقتی که بیمار آنتی بادی ضد تیپ خاص پروتئین M تولید کند از بین می‌رود. اتصال فیبرینوژن به پروتئین M نیز فعالیت کمپلمان را از طریق مسیر آلترناتیو بلوک می‌کند و مقدار c_3b آماده برای اتصال را کاهش می‌دهد.

جدول ۱-۷ عوامل ویرولانس استرپتوکوکوس پایوژنز

عوامل ویرولانس	اثرات بیولوژیک
کپسول	ضد فاگوسیتوز
لیپوتایکوئیک اسید	عامل اتصال به سلولهای اپیتلیال
پروتئین M	ادهزین، واسطه ورود به سلول میزبان، ضد فاگوسیتوز و تخریب کننده قطعه C3b کمپلمان
پروتئین شبه M	به ایمنوگلبولینهایG، M و آلفا-۲-میکروگلبولین متصل می شود(متوقف کننده پروتئاز)، ضد فاگوسیتوز
پروتئین F	واسطه اتصال و ورود به سلول اپیتلیال
اگزوتوکسینهای چرکزا	عامل چرکزا، افزایش دهنده ازدیاد حساسیت تآخیری و حساسیت به اندوتوکسین، سیتوتوکسیک میتوژن غیر اختصاصی برای سلولهای T، سرکوب کننده لنفوسیت B وایجاد راش هایی مشابه مخملک
استرپتولیزین S	تخریب، لکوسیتها، اریتروسیتها و پلاکتها، محرک آزاد شدن آنزیمهای لیزوزومی و غیر ایمنوژن
استرپتولیزین O	تخریب، لکوسیتها، اریتروسیتها و پلاکتها، محرک آزاد شدن آنزیمهای لیزوزومی و ایمنوژن
استرپتوکیناز	تخریب لخته های خون و تسهیل انتشار در بافتها
DNase	تخریب DNA ی آزاد در چرک
C5a پپتیداز	تخریب قطعه C5a کمپلمان

اگزوتوکسین‌های چرکزا

اگزوتوکسین‌های چرکزا استرپتوکوکی (*Spes*) که بطور کلی توکسینهای اریتروژنیک نامیده می‌شوند به وسیله گونه‌های لیزوژنیک استرپتوکوکی تولید می‌شوند و شبیه توکسین کورینه باکتریوم دیفتریه می‌باشند. چهار توکسین از طریق روشهای ایمونولوژیکی و ناپایداری در برابر گرما (شامل *SpeA* ، *SpeB* ، *SpeC* ، *SpeF*) جدا شده است که در استرپتوکوکوس پیوژنز و سویه‌های معدودی از گروه *C* ، *G* استرپتوکوکها شرح داده شده‌اند. توکسین‌ها به عنوان سوپر آنتی‌ژن فعالیت می‌کنند و هم با ماکروفاژها و هم سلولهای T کمک‌کننده واکنش می‌دهند و این عمل همراه با آزادسازی IL_1 ، IL_2 ، IL_6 ، $TNF\alpha$ ، $TNF\beta$ و $IFN\gamma$ است. این سیتوکاینها تأثیرات مهمی شامل شوک و نارسایی ارگانها که بطور شاخص در بیماران با سندرم شوک توکسیک استرپتوکوکی دیده می‌شود، را بوجود می آورند. توکسین‌ها همچنین مسئول ایجاد راش در بیماران مبتلا به تب اسکارلت (مخملک) هستند. اگرچه مشخص نیست که آیا راش از تأثیر مستقیم سم روی بستر مویرگی ایجاد می‌شود و یا به احتمال بیشتر یک واکنش افزایش حساسیت است.

استرپتولیزین‌های *S* و *O*

استرپتولیزین *S* همولیزین وابسته به سلول، غیرایمونوژن و مقاوم به اکسیژن است که می‌تواند اریتروسیت‌ها، لکوسیت‌ها و پلاکتها را لیز کند. استرپتولیزین *S* همچنین می‌تواند آزادسازی ترکیبات لیزوزومی را بعد از مرگ سلولهای فاگوسیت کننده تحریک کند. استرپتولیزین *S* در حضور سرم (*S* مربوط به سرم است) تولید می‌شود و مسئول ایجاد صفت همولیز بتا در محیط بلاد آگار است. استرپتولیزین *O* همولیزین حساس به اکسیژن است که توانایی لیز اریتروسیت‌ها، لکوسیت‌ها، پلاکتها و سلولهای کشت را داراست. آنتی‌بادی ضد استرپتولیزین *O* به راحتی شکل می‌گیرد که این خصوصیت متفاوت با استرپتولیزین *S* است و این آنتی‌بادی‌ها برای اثبات عفونت استرپتوکوک گروه *A* مفید هستند (تست *ASO*). به علت اینکه استرپتولیزین *O* بطور غیر قابل برگشت به وسیله کلسترول موجود در لیپیدهای پوست مهار می‌شود لیکن بیماران مبتلا به عفونتهای پوستی استرپتوکوکوس پیوژنز آنتی‌بادی‌های ضداسترپتولیزین *O* (*ASO*) را تولید نمی‌کنند. این همولیزین از نظر آنتی ژنیک مشابه توکسین‌های حساس به اکسیژن تولید شده به وسیله استرپتوکوکوس پنومونیه و گونه‌های کلستریدیوم تتانی کلستریدیوم پرفرنژنس، باسیلوس سرئوس و لیستریا مونوسیتوژن است.

استرپتوکیناز

حداقل دو شکل استرپتوکیناز (*A* و *B*) توصیف شده‌اند. این آنزیمها می‌توانند لخته‌های خون را حل کنند و ممکن است مسئول انتشار سریع استرپتوکوکوس پیوژنز در عفونتهای بافت باشند. همچنین آنتی‌بادی‌های ضد استرپتوکیناز شاخص مفیدی برای عفونت هستند.

دزوکسی ریبونوکلئاز

چهار شکل ایمونولوژیک دزوکسی ریبونوکلئاز (*DNases A-D*) شناسایی شده‌اند. این آنزیمها سیتولیتیک نیستند ولی می‌توانند *DNA* آزاد موجود در چرک را دپلیمره کند. این عمل باعث کاهش ویسکوزیته مواد می‌شود و انتشار ارگانیسم را تسهیل می‌کند. آنتی‌بادیهای تولید شده ضد *DNase B* شاخص مهمی برای عفونتهای جلدی استرپتوکوکوس پایوژنز هستند.

C_5a پپتیداز

ترکیب C_5a کمپلمان با فعال سازی و به کار اندازی سلول فاگوسیت کننده باعث التهاب می شود. C_5a پپتیـداز ایـن رونـد را بـه وسیله تخریب C_5a متوقف می‌کند.

سایر آنزیمها

سایر آنزیمها شامل هیالورونیداز (فاکتور انتشار) و دی فسفوپیریدین نوکلئوتیداز ($DPNase$) هستند کـه بـرای اسـترپتوکوک‌هـای گروه A توصیف شده‌اند. نقش این آنزیم‌ها در پاتوژنیسیته باکتری ناشناخته است.

اپیدمیولوژی

استرپتوکوک‌های گروه A بطور شایع اوروفارنکس (ناحیه حلقی ـ دهانی) کودکان سالم و بزرگسـالان جـوان را کلنیـزه مـی‌کننـد. امروزه مشخص شده است که اگرچه استرپتوکوکوس آنژینوسوس نیز می‌تواند آنتی‌ژن اختصاصی گروه A را حمل کنـد ولـی ایـن گونه عامل فارنژیت نمی‌باشد. کلنیزاسیون به وسیله استرپتوکوکوس پیوژنز زودگذر است و با افزایش قدرت ایمنی اختصاصـی ضـد پروتئین M سویه کلنیزه شده و حضور ارگانیسم‌های رقیب در اوروفارنکس تعدیل می‌شود.

بیماران درمان نشده، آنتی‌بادی ضد پروتئین M تولید می‌کنند که می‌تواند ایمنـی طـولانی مـدت ایجـاد کنـد. لـیکن ایـن پاسـخ آنتی‌بادی در بیماران درمان شده کم تولید می شود. باکتریهایی مانند استرپتوکوکهای غیرهمولیتیک وآلفا همولیتیک این توانایی را دارندکه موادی شبیه آنتی‌بیوتیک که باکتریوسین نامیده می‌شوند تولید کنند؛ این مواد رشـد اسـترپتوکوکهای گـروه A را سـرکوب می‌کنند.

در کل، بیماری ناشی از استرپتوکوکوس پیوژنز به وسیله سویه‌هایی در اوروفارنکس یا پوست قبل از تولید آنتی‌بادی‌های اختصاصی و یا سرکوب آنها توسط ارگانیسم‌های رقیب، می‌توانند عفونت ایجاد کنند. فارنژیت ایجاد شده بـه وسـیله اسـترپتوکوکوس پیـوژنز بیماری اطفال بین ۱۵–۵ ساله است ولی نوزادان و بزرگسالان نیز مستعد ابتلاء به آن هستند.

عامل بیماری از طریق قطرات تنفسی، از شخصی به شخص دیگر منتشر می‌شود. اجتماع در کلاس درس یـا مهـدکودک فرصـت انتشار ارگانیسم را خصوصاً در طی ماههای زمستان افزایش می‌دهد. عفونت بافت نرم (مانند پیودرم، باد سرخ، سـلولیت و فاسـیت) بطور تیپیک ابتدا به وسیله کلنیزاسیون پوست با استرپتوکوکهای گروه A و سپس ورود ارگانیسم بـه داخـل بافتهـای سـطحی یـا بافتهای عمقی از طریق بریدگی در پوست ایجاد می‌شود.

بیماریهای کلینیکی

بیماریهای چرکی استرپتوکوکی

فارنژیت

بطور کلی ۴–۷ روز بعد از برخورد با پاتوژن آغاز می‌شود و همراه با حمله ناگهانی گلودرد، تب و سردرد می‌باشد. ناحیه پشت حلـق می‌تواند ظاهری اریتماتوز همراه با اگزودا داشته باشد و لنفادنوپاتی گردنی نیز می‌تواند علامت مهمی باشد. بـا وجـود ایـن علائـم کلینیکی و نشانه‌ها، افتراق فارنژیت استرپتوکوکی از فارنژیت ویروسی مشکل است. برای مثال فقط حدود ۵۰٪ بیماران مبـتلا بـه گلودرد استرپتوکوکی اگزودای حلقی یا لوزه دارند. همین‌طور بسیاری از کودکان مبتلا به فارنژیت اگزوداتیو بیماری ویروسی دارنـد. تشخیص اختصاصی فقط می‌تواند از طریق تستهای باکتریولوژیک و سرولوژیک صورت گیرد.

مخملک

این بیماری نوعی فارنژیت استرپتوکوکی است و هنگامی رخ می‌دهد که سویه عفونی کننده بوسیله باکتریوفاژ معتدل لیزوژن آلوده شود و بتواند اگزوتوکسین پیروژنیک تولید کند. طی ۲–۱ روز بعد از نشانه‌های کلینیکی اولیه فارنژیت، یکسری راش‌های اریتماتوز

منتشر ابتدا بر روی قسمت فوقانی قفسه سینه ظاهر می‌شود که سپس به سمت انتها ی بدن پخش می‌شود. نواحی اطراف دهان،کف دست‌ها و پاها نیز خالی از راش هستند. پوشش سفید مایل به زرد ابتدا زبان را می‌پوشاند و بعداً می‌ریزد و سپس زبان ظاهری شبیه به توت فرنگی به خود می گیرد. وقتی راش‌ها فشار داده می‌شوند سفید می‌گردند و این حالت روی شکم و نواحی چین‌دار پوست بهتر دیده می‌شود (خطوط پاستیا). راش‌ها بعد از ۷-۵ روز ناپدید شده و با پوسته‌ریزی دنبال می شوند. فارنژیت استرپتوکوکی از زمانی که درمان آنتی‌بیوتیکی صورت گرفته نادر و کمیاب شده است.

پیودرم (پیودرما)

پیودرم یا زرد زخم عفونت اختصاصی و محدود به پوست است که در ابتدا روی نواحی صورت، آرنج و پاها تأثیر دیده می شود. عفونت هنگامی آغاز می‌شود که پوست بعد از برخورد مستقیم با شخص عفونی یا اشیاء آلوده به وسیله استرپتوکوکوس پیوژنز کلنیزه شود و ارگانیسم از طریق بریدگی پوست (مثل خراش، نیش حشره) داخل بافت زیرجلدی شود. در ابتدا وزیکولهایی ایجاد می‌شوند که به پوستول تبدیل می‌شوند، سپس این پوستول‌ها پاره شده و پوسته پوسته می‌شوند. غدد لنفاوی ناحیه‌ای می‌توانند بزرگ شوند ولی علامت سیستمیک عفونت (مانند تب، سپسیس و گرفتاری سایر ارگانها) شایع نیست. انتشار ثانویه عفونت به وسیله خاراندن تیپیک است.

پیودرم در بچه‌های ۵-۲ ساله با بهداشت فردی ضعیف و اغلب در طی ماههای گرم و مرطوب تابستان رخ می‌دهد. اگرچه استرپتوکوکوس پیوژنز مسئول بیشتر عفونتهای پوستی استرپتوکوکی است ولی گروههای C و G استرپتوکوکها نیز در این بیماری دخالت دارند. استافیلوکوکوس اورئوس نیز اغلب در ضایعات وجود دارد. سویه‌های استرپتوکوک که می‌توانند عفونت پوستی ایجاد کنند با عوامل ایجاد کننده فارنژیت متفاوت می‌باشند، هرچند سروتیپ‌های پیودرم می‌توانند در فارنکس کلنیزه شده و حامل مزمن ایجاد کند.

اریزیپلاس

اریزیپلاس یا باد سرخ: (اریتروز = قرمز ؛ پلا = پوست) عفونت حاد پوستی است. بیماران درد موضعی، التهاب غدد لنفاوی و علائم سیستمیک (تب و لرز، لکوسیتوز) را تجربه می‌کنند (شکل ۳-۷). ناحیه پوست مبتلا ملتهب و بطور واضح از ناحیه غیرمبتلا متفاوت است. این بیماری بطور شایع‌تر روی پاها و معمولاً به وسیله عفونت دستگاه تنفس و پوست که به وسیله استرپتوکوکوس پیوژنز (کمتر به وسیله G استرپتوکوک) ایجاد شده، پیش می‌آید.

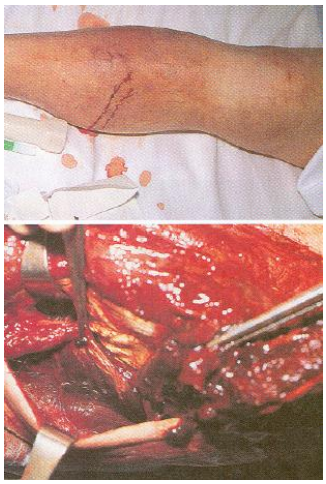
شکل ۳-۷ مرحله حاد اریزیپلاس

سلولیت

برخلاف باد سرخ سلولیت بطور تیپیک پوست و بافتهای زیرجلدی عمقی‌تر را گرفتار می‌کند و تشخیص پوست عفونی از غیرعفونی واضح نیست. مانند باد سرخ التهاب منطقه‌ای و علائم سیستمیک دیده می‌شود و تشخیص سریع ارگانیسم لازم است، زیرا میکروبهای زیادی می‌توانند باعث سلولیت شوند.

فاسیت نکروزان

فاسیت نکروزان عفونتی است که در عمق بافتهای زیرجلدی در طول صفحات عضلانی منتشر می‌شود و به وسیله تخریب وسیع ماهیچه و چربی تشخیص داده می‌شود (شکل ۴-۷). پوست آسیب‌دیده (در اثر تروما یا بریدگی کوچک، عفونت وزیکولی ویروسی، سوختگی، جراحی) محل ورود ارگانیسم استرپتوکوک گروه A به بافت می‌باشد. فرمهای تاولی، گانگرن و علائم سیستمیک دال بر سلولیت هستند. مسمومیت سیستمیک ، از کار افتادن چند ارگان و مرگ (متجاوز از ۵۰٪) نشانه‌های این بیماری هستند. بنابراین برای جلوگیری از پیش آگهی ضعیف، مداخله پزشکی فوری لازم است. برخلاف سلولیت که می‌تواند به تنهایی با درمان آنتی‌بیوتیکی درمان شود، فاسیت باید با برداشت بافت مرده توسط جراحی (دبریدیمان) درمان شود.



شکل۴-۷ فاسیت نکروزان

سندرم شوک سمی استرپتوکوکی

اگرچه بروز بیماری استرپتوکوکوس پیوژنز بعد از آغاز درمان آنتی‌بیوتیکی بشدت کاهش یافته بود، اما متأسفانه این روند تغییر کرده و بیشتر بیماران التهاب بافت نرم در محل عفونت، درد و علائم غیرسپتیک مانند تب، لرز، تهوع، استفراغ، اسهال را تجربه می‌کنند. درد همان طور که بیماری به سمت شوک و نارسایی ارگان‌ها (کلیه‌ها، ریه‌ها، کبد و قلب) پیش می‌رود افزایش می‌یابد و سندرم شبیه شوک توکسیک استافیلوکوکی دیده می‌شود. لیکن اغلب بیماران باکتریمی استرپتوکوکی و فاسیت نکروزان دارند.

اگرچه افراد در تمام گروههای سنی مستعد ابتلا به سندرم شوک سمی استرپتوکوکی هستند؛ ولی بیماران با شرایط خاص (مانند آنهایی که عفونت HIV ، سرطان، دیابت ملیتوس، بیماری قلبی عروقی و عفونت ویروسی واریسلا زوستر همچنین معتادان تزریقی و آنهایی که الکل مصرف می‌کنند)، بیشتردر معرض خطر قرار دارند. سویه‌های مسئول ایجاد این سندرم از سویه‌هایی که ایجاد فارنژیت می‌کنند متفاوت هستند. بیشتر آنهایی که مسئول ایجاد سندرم شوک سمی هستند سروتیپ M ۱ و ۳ را دارند و اغلب آنها کپسول اسید هیالورونیکی مشخصی دارند (سویه‌های موکوئیدی). تولید اگزوتوکسین‌های پیوژنیک خصوصاً $SpeA$ نیز مشخصه مهم این ارگانیسم‌هاست.

دیگر بیماریهای چرکی

استرپتوکوکوس پیوژنز با عفونتهای چرکی متنوع دیگری همراه است. شامل سپسیس بعد از زایمان، لنفانژیت و پنومونی. این عفونتها شیوع کمی دارند.

باکتریمی

استرپتوکوکوس پیوژنز دومین استرپتوکوک β همولیتیک شایع جدا شده از کشت خون می‌باشد. بیماران مبتلا به عفونتهای موضعی مثل فارنژیت، پیودرم و باد سرخ بندرت باکتریمی دارند. کشت‌های خون در بیشتر بیماران با فاسیت نکروزان یا سندرم شوک توکسیک مثبت هستند. میزان مرگ و میر در جمعیت بیماران بیش از ۴۰٪ است.

بیماریهای استرپتوکوکی غیرچرکی

تب رماتیسمی

تب رماتیسمی عارضه غیرچرکی بیماری استرپتوکوکوس پیوژنز است. این بیماری بوسیله تغییرات التهابی قلب، مفاصل، عروق خونی و بافتهای زیرجلدی تشخیص داده می‌شود، درگیری قلبی واضح است مانند پریکاردیت (اندوکاردیت، پریکاردیت، میوکاردیت) و بندرت با ندولهای زیرجلدی همراه است. آسیب پیشرونده عروقی به دریچه‌های قلب ممکن است ایجاد شود. تظاهرات مفصلی می‌تواند از دردهای مفصلی تا آرتریت واضح در چند مفصل با الگوی مهاجر (مثل گرفتاری متغیر از مفصلی به مفصل دیگر) بروز نماید.

این بیماری به وسیله تیپ‌های خاص M (مانند تیپ‌های ۱ ، ۳ ، ۵ ، ۶ و ۱۸) ایجاد می‌شود. تب روماتیسمی با فارنژیت استرپتوکوکی همراه است و با عفونتهای جلدی استرپتوکوکی دیده نمی‌شود. همانطور که انتظار می‌رود مشخصات اپیدمیولوژیکی بیماری نیز شبیه فارنژیت استرپتوکوکی است. این بیماری در بچه‌های سن مدرسه و بدون وابستگی به جنس شایع است و در طی پاییز و زمستان اتفاق می‌افتد. هر چند این بیماری بیشتر در بیماران مبتلا به فارنژیت استرپتوکوکی شدید اتفاق می‌افتد ولی بیشتر از ۳۰٪ بیماران عفونت غیرآشکار یا متوسط دارند. تب روماتیسمی می‌تواند با عفونت استرپتوکوکی بعدی همراه شود. اگر آنتی‌بیوتیک مصرف نشود، عود بیماری ممکن است در زمان کوتاهتری بروز کند.

به علت اینکه هیچ تست تشخیصی اختصاصی نمی‌تواند بیماران مبتلا به تب روماتیسمی را مشخص کند. لذا براساس یافته‌های بالینی و شواهدی دال بر عفونت اخیر استرپتوکوکوس پیوژنز مانند : نتیجه کشت، آشکارسازی آنتی‌ژن گروه A و افزایش تیتر آنتی‌بادیهای آنتی $DNase\ B$ یا آنتی‌هیالورونیداز، بیماری مشخص می‌گردد.

گلومرولونفریت حاد

عارضه غیرچرکی دوم استرپتوکوکی، گلومرولونفریت حاد است که به وسیله التهاب حاد گلومرولهای کلیه همراه با ادم، افزایش فشار خون، هماچوری و پروتئینوری مشخص می‌شود. سویه‌های پیودرمی و فارنژی با هم متفاوت هستند. مشخصات اپیدمیولوژیکی بیماری شبیه عفونت استرپتوکوکی اولیه است. تشخیص بیماری براساس تظاهرات بالینی و یافتن مدارکی دال بر عفونت اخیر استرپتوکوکوس پیوژنز است. بطور کلی بیماران جوان بیماری جدی ندارند ولی در بزرگسالان پیش‌آگهی نامشخص است. کاهش عملکرد کلیه در بالغین مشهود است.

تشخیص آزمایشگاهی

نمونه‌های لازم با توجه به ماهیت عفونت استرپتوکوکی تهیه می‌شوند. برای کشت از نمونه حلق، چرک یا خون استفاده می‌شود. سرم برای تعیین آنتی‌بادیها بکار می‌رود. در گسترش‌های تهیه شده از چرک، اغلب به جای زنجیره‌های مشخص، کوکسی‌های

تک یا جفتی دیده می‌شود. گاهی کوکسی‌ها، خود را بصورت گرم منفی نشان می‌دهند، چرا که ارگانیسم‌ها با دوام نبوده و توانایی نگهداری رنگ کریستال ویوله را ندارد و خصوصیات گرم مثبت بودن را از دست می‌دهند. اگر در گسترش چرک، استرپتوکوک دیده شد، اما کشت منفی بود، باید به وجود ارگانیسم‌های بی‌هوازی شک کرد. گسترش های تهیه شده از نمونه حلق، بندرت کمک کننده هستند، چرا که استرپتوکوکها ویریدانس همیشه وجود دارند و در اسمیرهای رنگ شده، نمایی شبیه استرپتوکوکهای گروه A را نشان می دهند.

کشت

نمونه‌های مشکوک به داشتن استرپتوکوک در محیط آگار خون دار، کشت داده می‌شوند. اگر به وجود بی‌هوازی‌ها شک کردیم محیط کشت مناسب بی‌هوازی‌ها نیز باید استفاده شود. کشت در محیط دارای ۱۰٪ CO_2 اغلب سرعت همولیز را بالا می‌برد. کشت نمونه در قسمتهای عمقی آگار خونی، اثر مشابهی دارد چرا که اکسیژن به سهولت به قسمتهای عمقی محیط کشت که ارگانیسم قرار داده شده نمی‌رسد. زیرا اکسیژن استرپتولیزین O را غیرفعال می‌کند.

در کشتهای تهیه شده از خون مثلاً در (سپسیس)، استرپتوکوکهای همولیتیک گروه A طی چندین ساعت یا چند روز رشد می‌کنند. بعضی از انواع استرپتوکوکهای آلفا همولیتیک و انتروکوکها، به آهستگی رشد می‌کنند. بنابراین در موارد مشکوک به اندوکاردیت، گاهی مثبت شدن کشت خون، ۱ هفته یا بیشتر طول می‌کشد. با کمک آزمایشات زیر می‌توان به سرعت استرپتوکوکهای گروه A را از استرپ آنژینوسوس و بقیه استرپ های بتا همولیتیک جدا نمود شناسایی کرد:

تستهای آنتی‌بادی فلوئورسان، PYR و تشخیص سریع اختصاصی برای آنتی‌ژن خاص گروه A. استرپتوکوکهای گروه A ممکن است با مهار رشد توسط باسیتراسین شناسایی شوند، اما این راه تنها در صورت عدم دسترسی به آزمونهای قطعی دیگر باید استفاده شود.

آزمونهای سرولوژیک

افزایش تیتر آنتی‌بادیهایی که علیه بسیاری از آنتی‌ژنهای استرپتوکوکی گروه A ایجاد می‌شوند، قابل اندازه‌گیری است. این قبیل آنتی‌بادیها عبارتند از: آنتی استرپتولیزین O (ASO) ـ به ویژه در بیماریهای تنفسی ـ $anti\ DNase$ و آنتی‌هیالورونیداز ـ به ویژه در عفونتهای پوستی ـ آنتی استرپتوکیناز، آنتی‌بادیهای اختصاصی علیه انواع پروتئین M و غیره. آنتی استرپتولیزین O (ASO) از همه بیشتر کاربرد دارد و تیترهای بالاتر از ۲۵۰ واحد نشان دهنده عفونت جدید یا عود کننده هستند و در افراد دچار رماتیسم نسبت به کسانی که دچار عفونتهای استرپتوکوکی بدون عارضه شده‌اند، با شیوع بیشتری یافت می‌شوند.

درمان، پیشگیری و کنترل

استرپتوکوکوس پیوژنز به پنی‌سیلین حساس بسیار است. اریترومایسین یا سفالوسپورین خوراکی می‌تواند برای بیماران با سابقه آلرژی به پنی‌سیلین استفاده شود. لیکن این درمان در بیمارانی که عفونتهای مخلوط با استافیلوکوکوس ارئوس دارند مؤثر نیست. درمان در این موارد باید شامل اگزاسیلین یا ونکومایسین باشد.

هیچ‌گاه ماکرولیدها (مانند آزیترومایسین و کلاریترومایسین) بیشتر از اریترومایسین مؤثر نیستند. مقاومت یا پاسخ کلینیکی ضعیفی در مورد تتراسیکلین‌ها و سولفانامیدها وجود دارد. درناژ و دبریدمان باید در مورد بیماران مبتلا به عفونتهای شدید بافت نرم بکار رود. پس از یک دوره درمان کامل، ممکن است بیمار به حامل مزمن استرپتوکوکوس پیوژنز در ناحیه اروفارنکس تبدیل شود. این حالت می تواند ناشی از عدم رعایت دستورات مصرف دارو، عفونت مجدد با سویه جدید یا ناقل مزمن باشد. به علت این که مقاومت به پنی‌سیلین در بیماران حامل در فارنکس مشاهده شده است، این بیماران می‌توانند یک دوره درمان اضافی دریافت کنند. اگر همچنان بیمار حامل بود درمان دوباره جایز نیست؛ زیرا درمان طولانی مدت آنتی‌بیوتیکی می‌تواند باعث از بین رفتن فلور طبیعی

باکتریایی شود. درمان آنتی‌بیوتیکی در بیماران مبتلا به فارنژیت تسکین علائم را تسریع می‌کند و اگر در ۱۰ روز اول بیماری علایم کلینیکی آغاز شود از بروز تب روماتیسمی جلوگیری می‌نماید.
درمان آنتی‌بیوتیکی تأثیری در پیشروی گلومرولونفریت حاد ندارد. بیمارانی که سابقه تب روماتیسمی دارند نیازمند استفاده طولانی مدت آنتی‌بیوتیک هستند تا از بازگشت بیماری جلوگیری شود. به علت آسیب به دریچه قلب، این بیماران مستعد اندوکاردیت می‌باشند و قبل از انجام اعمالی که باکتریمی گذرا ایجاد می‌کند (مانند اعمال دندانپزشکی)، باید آنتی‌بیوتیک دریافت کنند. درمان آنتی‌بیوتیکی اختصاصی روند گلومرولونفریت حاد را تغییر نمی‌دهد.

استرپتوکوکوس اگالاکتیه (گروه *B*) S.agalactiae

استرپتوکوکوس اگالاکتیه تنها گونه‌ای است که آنتی‌ژن گروه *B* را حمل می‌کند. این ارگانیسم در ابتدا به عنوان عامل سپسیس پس از زایمان شناخته می شد. اگرچه باکتری هنوز با این بیماری همراه است ولی به عنوان عامل مهم سپتی سمی، پنومونی و مننژیت در بچه‌های تازه متولد شده و عامل بیماریهای جدی در بزرگسالان شناخته شده است.

فیزیولوژی و ساختار

استرپتوکوکهای گروه *B* کوکسی‌های گرم مثبت هستند. در نمونه‌های کلینیکی زنجیره های کوتاه و در کشت زنجیره‌های بلند تشکیل می‌دهند که آنها را در رنگ‌آمیزی گرم از استرپتوکوکوس پیوژنز غیرقابل تشخیص می‌سازد. آنها به خوبی در محیط کشت غنی شده مغذی رشد می‌کنند و در مقایسه با کلنی‌های استرپتوکوکوس پیوژنز دارای همولیز بتای باریک می‌باشند. بعضی سویه‌های آنها (۲-۱٪) غیرهمولیتیک هستند. شیوع آنها ممکن است کمتر از میزان تخمین شده باشد زیرا از سویه‌های غیرهمولیتیک بطور شایع آنتی‌ژن گروه *B* جدا نشده است. سویه‌های استرپتوکوکوس اگالاکتیه می‌توانند براساس شاخص سرولوژیکی تقسیم شوند:

۱. آنتی‌ژن *B* یا آنتی‌ژن پلی ساکاریدی دیواره سلولی یا آنتی‌ژن اختصاصی گروه (تشکیل شده از رامنوز *N*- استیل گلوکز آمین و گالاکتوز)
۲. پلی ساکاریدهای کپسولی اختصاصی تیپ (*Ia* ، *Ia/c* ، *Ib/c* ، *II* ، *IIc* ، *III* ، *IV* ، *VII* ، *VI* و *VIII* این سروتیپ‌ها مارکرهای مهم اپیدمیولوژیک هستند). سروتیپ‌های *Ia* ، *III* و *V* بطور شایعتری در ارتباط با کلنیزاسیون و بیماری می‌باشند.
۳. پروتئین سطحی، یا پروتئین C

پاتوژنز و ایمنی

کلنیزاسیون تناسلی با استرپتوکوکهای گروه *B* در ۳۰-۱۰ درصد بانوان با خطر بالای زایمان زودرس همراه است. نوزادان نارس خطر بسیار بالاتری برای بیماری دارند زیرا آنها دارای میزان کمتری آنتی‌بادیهای اختصاصی تیپ مادری هستند. به علاوه راههای آلترناتیو و کلاسیک کمپلمان برای کشتن استرپتوکوکهای گروه *B* خصوصاً تیپهای *Ia* ، *III* و *V* مورد نیاز می‌باشد. احتمال انتشار سیستمیک ارگانیسم در نوزادان نارس با میزان کم کمپلمان و یا در نوزادانی که رسپتورهای کمپلمان یا قطعه *FC* آنتی‌بادیهای *IgG* در سطح نوتروفیل آنها ارائه نشده، بیشتر می‌باشد. پلی‌ساکاریدهای اختصاصی کپسولی تیپ‌های *Iα* ، *Ib* و *II* استرپتوکوکها دارای زیرواحد انتهایی اسیدسیالیک می‌باشند. اسیدسیالیک می‌تواند فعالیت راه آلترناتیو کمپلمان را مهار کند. بنابراین در فاگوسیتوز این سویه‌های استرپتوکوک گروه *B* مزاحمت ایجاد می‌کند.

استرپتوکوک گروه B چندین آنزیم تولید می‌کند که عبارتند از: $DNase$ ، هیالورونیداز، نورآمینیداز، پروتئاز، هیپوراز و همولیزین‌ها. اگرچه این آنزیمها برای تشخیص ارگانیسم مفید هستند ولی نقش آنها در فاگوسیتوز و عفونت ناشناخته است.

اپیدمیولوژی

استرپتوکوکهای گروه B در قسمت تحتانی مجرای گوارش و مجرای تناسلی- ادراری کلنیزه می شوند. ۳۰-۱۰٪ زنان باردار حاملین واژینال هستند؛ اگرچه میزان حامل بودن بستگی به زمان نمونه‌گیری در طی دوره بارداری و تکنیک‌های کشت دارد. فراوانی مشابهی در زنان غیرباردار نیز مشاهده شده است.

تقریباً ۶۰٪ نوزادان متولد شده از مادران آلوده، با ارگانیسم‌های مادر خود کلنیزه می‌شوند. احتمال کلنیزاسیون در هنگام تولد اگر مادر شدیداً کلنیزه شده باشد، بالاتر می‌باشد. دیگر فاکتورهای خطر برای کلنیزاسیون نوزادان، زایمان زودهنگام، پاره شدن کیسه آب و تب زایمانی می‌باشند. سروتیپ‌هایی که غالباً با بیماریهای نوزادان همراه می‌باشند عبارتند از: Ia (۴۰-۳۵٪)، III (۳۰٪) و V (۱۵٪). سروتیپ‌های Ia و V در بزرگسالان بیشتر شایع و سروتیپ III کمتر شایع می‌باشد. کلنیزاسیون همراه با بیماری در نوزادان می‌تواند در رحم، هنگام تولد و یا در طی اولین ماههای زندگی رخ دهد. بیماری در نوزادان کوچکتر از ۷ روز، زوردس نامیده می‌شود و به بیماری که بین هفته اول و ماه سوم زندگی ظاهر می‌گردد دیررس گویند.

عفونتهای استرپتوکوکی گروه B در بزرگسالان بیشتر از نوزادان می‌باشد ولی روی هم رفته بروز در نوزادان بالاتر است. خطر بیماری در زنان باردار بسیار بیشتر از مردان و زنان غیرباردار می‌باشد. عفونتهای مجرای ادراری، آمنیوتیت، اندومتریت و عفونتهای زخم در زنان حامله بطور شایعتری دیده می شود. عفونتها در مردان و زنان غیرباردار اغلب عفونتهای پوستی و بافت نرم، باکتریمی، عفونت مجرای ادراری همراه با باکتریمی و پنومونی می‌باشند. استرپتوکوکهای گروه B شایعترین استرپتوکوکهای همولیتیک جدا شده از کشتهای خون می‌باشند. شرایط مستعد گسترش بیماری در بزرگسالان شامل دیابت ملیتوس، سرطان و الکلیسم می‌باشد.

بیماریهای کلینیکی

بیماری زودرس نوزادان

علائم بالینی بیماری استرپتوکوکی گروه B که در رحم یا زمان تولد ایجاد شده در طی هفته اول زندگی بروز می‌کند. بیماری زودرس که با باکتریمی، پنومونی یا مننژیت مشخص می‌شود غیرقابل تشخیص از سپسیس ایجاد شده به وسیله دیگر ارگانیسم‌هاست. درگیری ریوی در اغلب نوزدان مشاهده می‌شود و گرفتاری مننژ ممکن است در ابتدا غیرآشکار باشد. بنابراین آزمایش مایع مغزی ـ نخاعی برای همه بچه‌های عفونی لازم است. میزان مرگ و میر در نتیجه تشخیص سریع و مراقبت بهتر کاهش یافته است. ۳۰-۱۵٪ نوزادان نجات یافته از مننژیت دارای عوارض عصبی شامل کوری، کری و عقب‌ماندگی‌های ذهنی می‌باشند.

بیماری دیررس نوزادان

بیماری در نوزادان بزرگتر، از منبع خارجی منشأ می‌گیرد (مانند مادر یا دیگر نوزادان). درگیری غالباً باکتریمی همراه با مننژیت است که شبیه بیماری ایجاد شده توسط سایر باکتریها است. اگرچه میزان بقا بالا است ولی عوارض عصبی در کودکان مبتلا به مننژیت شایع است.

عفونت در زنان باردار

عفونتهای مجرای ادراری بطور شایع در زنان، بلافاصله پس از بارداری یا در طی آن رخ می‌دهد. به علت اینکه زنان باردار بطور کلی از سلامت خوبی برخورداند، پیش‌آگهی در کسانی که درمان مناسب دریافت کرده‌اند بسیار خوب است. عوارض ثانویه باکتریمی مانند، اندوکاردیت، مننژیت و استئومیلیت به ندرت وجود دارند.

عفونت در مردان و زنان غیرباردار

در مقایسه با زنان باردار، مردان و زنان غیرباردار مبتلا به عفونت استرپتوکوکی گروه B بطور کلی مسن‌تر هستند و دارای شرایط زمینه‌ای می‌باشند. شایعترین تظاهرات، باکتریمی یا پنومونی، عفونت مفاصل و استخوانها و عفونت بافت نرم و پوست می‌باشند؛ زیرا اغلب این بیماران دارای سیستم ایمنی ضعیفی هستند. میزان مرگ و میر در این جمعیت بالا است (بین ۳۲-۱۵٪).

تشخیص آزمایشگاهی

آشکارسازی آنتی ژن

آشکارسازی مستقیم ارگانیسم به وسیله آنتی‌بادی ضدکربوهیدرات اختصاصی گروه برای تشخیص سریع بیماری استرپتوکوکی گروه *B* در نوزادان مفید است.

کشت

استرپتوکوکهای گروه *B* به سرعت در محیط کشت غنی شده رشد کرده و کلنی‌های بزرگ بعد از ۲۴ ساعت انکوباسیون تولید می‌کنند. همولیز β ممکن است به سختی مشاهده و تشخیص داده شود، این مشکل هنگامی که دیگر ارگانیسمها در کشت وجود دارند مشاهده می‌گردد (مانند کشت واژینال). بنابراین باید برای تشخیص حاملین استرپتوکوک گروه *B* در زنان حامله از محیط انتخابی مایع که دارای آنتی‌بیوتیکهایی به منظور سرکوب رشد دیگر ارگانیسم‌هاست (مانند آبگوشت *LIM* با کلستین و نالیدیکسیک اسید) استفاده شود.

تستهای با مبنای اسید نوکلئیک

PCR برای غربالگری زنان باردار استفاده می‌گردد. چون این تست نسبت به کشت از حساسیت و اختصاصیت خوبی برخوردار است، ممکن است جایگزین کشت استاندارد برای استرپتوکوکوس گروه *B* گردد، با این وجود تستهای دیگری برای تأیید نتایج اولیه حاصل از تستهای فوق‌الذکر لازم است.

شناسایی

شناسایی اولیه نمونه می‌تواند به وسیله تست *CAMP* مثبت و یا به وسیله هیدرولیز هیپورات انجام شود.

درمان، پیشگیری و کنترل

استرپتوکوک‌های گروه *B* بطور کلی به پنی‌سیلین *G* که داروی انتخابی است حساس می‌باشند. هرچند کمترین غلظت مهارکننده (*MIC*) مورد نیاز برای سرکوب باکتری تقریباً ۱۰ برابر بیشتر از مقدار لازم برای مهار استرپتوکوکوس پیوژنز می‌باشد. به علاوه مقاومت در برابر پنی‌سیلین (توانایی آنتی‌بیوتیک برای مهار و نه کشتن میکروارگانیسم) گزارش شده است. در نتیجه ترکیبی از یک

پنی‌سیلین و یک آمینوگلیکوزید اغلب در درمان عفونت جدی استفاده می‌گردد. ونکومایسین درمان جایگزین برای بیماران آلرژیک به پنی‌سیلین می‌باشد. مقاومت آنتی‌بیوتیکی به اریترومایسین و تتراسایکلین نیز مشاهده شده است.

پیشنهاد می‌شود به منظور تلاش برای جلوگیری از بیماری در نوزادان، تمامی زنان باردار از نظر کلنیزاسیون با استرپتوکوکهای گروه B در هفته‌های ۳۵ تا ۳۷ دوره بارداری کنترل شوند. پیشگیری باید برای کسانی که کلنیزه شده‌اند و یا ریسک بالایی دارند استفاده شود. این فاکتورهای خطر عبارتند از: درجه حرارت پس از زایمان حداقل 38° c، پارگی کیسه آب حداقل ۱۸ ساعت قبل از زایمان و کشت مثبت واژینال یا رکتال در هفته‌های ۳۷-۳۵ دوره بارداری. تجویز پنی‌سیلین G داخل رگی حداقل ۴ ساعت قبل از زایمان کمک کننده می‌باشد. کلیندامایسین یا سفالوسپورین برای زنان آلرژیک به پنی‌سیلین استفاده می‌شوند. این اقدام سطح آنتی‌بیوتیکی محافظتی بالایی در گردش خون نوزاد در زمان تولد تأمین می‌کند.

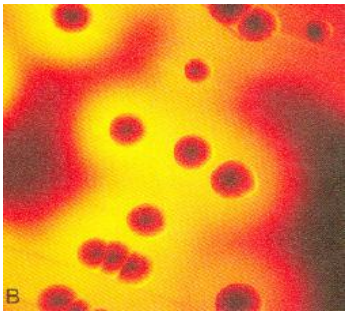
به علت اینکه بیماریهای نوزادان با کاهش آنتی‌بادیها در جریان خون مادران همراه است، کوشش‌هایی در جهت تولید واکسن پلی‌والان علیه سروتیپ‌های Ia ، Ib ،II، III ، V صورت گرفته است. پلی‌ساکاریدهای کپسولی ایمونوژن ضعیفی هستند لیکن ترکیب آنها با توکسوئید کزاز، ایمونوژنز را برای واکسن مهیا می‌کند. امتحان بالینی این واکسن پلی‌والان در جریان است.

دیگر استرپتوکوک‌های B ـ همولیتیک

از میان سایر استرپتوکوک‌های β همولیتیک گروههای C ، F و G بطور شایعتری در عفونت انسان دیده می‌شوند. خصوصاً دو گونه مهم هستند: گروه استرپتوکوکوس آنژینوسوس(S.angionsus) و استرپتوکوکوس دیس گالاکتیه (S.dysgalactiae). گروه استرپتوکوکوس آنژینوسوس شامل (استرپتوکوکوس آنژینوسوس، استرپتوکوکوس کانستلاتوس (S.constellatus) و استرپتوکوکوس اینترمدیوس (S.intermedius) که پلی‌ساکارید کپسول A ، C ، G یا F را دارند. استرپتوکوکوس دیس‌گالاکتیه می‌تواند دارای آنتی‌ژن گروه C یا G باشد. استرپتوکوکوس آنژینوسوس کلنی‌های کوچک (به ۲ روز انکوباسیون نیاز دارد) همراه با ناحیه باریک β همولیز تولید می‌کنند (شکلA ۵-۷). این سویه‌ها اغلب با تشکیل آبسه همراه هستند و تولید فارنژیت نمی‌کنند و برخلاف استرپتوکوکوس پیوژنز استرپتوکوکوس دیس آگالاکتیه کلنی‌های بزرگ با یک منطقه وسیع β ـ همولیز روی محیط بلادآگار تولید می‌کند مشابه استرپتوکوکوس پیوژنز (شکلB ۵-۷). مانند استرپتوکوکوس پیوژنز، استرپتوکوکوس دیس گالاکتیه باعث ایجاد فارنژیت می‌شود که بعضی وقتها با گلومرولونفریت حاد همراه می‌گردد ولی هیچگاه با تب روماتیسمی همراه نیست.

استرپتوکوک دیگر قابل گروه‌بندی، استرپتوکوکوس بویس است. اگرچه گونه اصلی بتا همولیتیک بوسیله لانسفیلد به عنوان گروه D طبقه‌بندی شده بود ولی اغلب α ـ همولیتیک هستند و امروزه مجدداً در استرپتوکوکهای ویریدانس دسته‌بندی شده است. استرپتوکوکوس بوویس (S.bovis) از نظر کلینیکی مهم است زیرا سویه‌هایی که باعث ایجاد باکتریمی هستند ارتباط نزدیکی با سرطان کولون دارند.

شکل ۵-۷ A .کلنی استرپتوکوکوس آنژینوسوس



شکل ۵-۷ B. استرپتوکوکوس دیس گالاکتیه

استرپتوکوکوس ویریدانس (Streptococcus viridans)

گروه ویریدانس استرپتوکوکها مجموعه ناهمگونی از استرپتوکوکهای α ـ همولیتیک و غیرهمولیتیک می‌باشند. نام این گروه از ویریدانس (در زبان لاتین به معنای سبز) مشتق شده است زیرا بسیاری از این باکتریها روی محیط بلاداگار پیگمان سبز تولید می‌کنند.

اگرچه اغلب استرپتوکوکهای ویریدانس دارای کربوهیدرات اختصاصی گروه نیستند، ولی این باکتری ها وابستگی نزدیکی به گونه‌های استرپتوکوکی در گروه ویریدانس دارد. اغلب استرپتوکوکهای گونه‌های ویریدانس از نظر غذایی مشکل‌پسند هستند و نیازمند محیط غنی شده با فرآورده‌های خونی و اغلب اتمسفری با ۱۰-۵٪ دی‌اکسیدکربن می‌باشند. بعضی گونه‌ها از نظر غذایی سخت‌گیر هستند و تنها در محیط حاوی پیریدوکسال- فرم فعال ویتامین B_6 - می‌توانند رشد کنند. این ارگانیسم‌ها می‌توانند بصورت ابتدایی در کشت خون رشد کنند اما هنگامی که پاساژ داده می‌شوند رشد نمی‌کنند، مگراینکه از محیط دارای پیرویدوکسال استفاده شود. این گونه‌ها مجدداً در جنس جدیدی بنام آبیوتروفیا (Abiotrophia) طبقه‌بندی شدند هرچند اغلب محققین هنوز آنها را به عنوان «استرپتوکوکهای سخت‌گیر» می‌شناسند.

استرپتوکوکهای ویریدانس در اوروفارنکس، مجرای گوارشی و مجرای تناسلی ـ ادراری را کلنیزه می شوند. آنها بندرت روی سطح پوست یافت شده اند زیرا اسیدهای چرب سطح پوست برای آنها سمی می‌باشد. اگرچه این ارگانیسمها می‌توانند عفونتهای متنوعی ایجاد کنند، اما اغلب با پوسیدگی دندان، اندوکاردیت تحت حاد و عفونتهای داخل شکمی چرکی همراه می‌باشند. استرپتوکوکوس موتانس و استرپتوکوکوس سانگیس به مینای دندان و یا دریچه‌های قلب که قبلاً آسیب‌دیده، می‌چسبند. احتمالاً به علت دکستران نامحلولی است که ازگلوکز تولید می‌کنند. استرپتوکوکوس آنژینوسوس مسئول ایجاد عفونتهای پیوژنیک است.

در گذشته اغلب گونه‌های استرپتوکوک ویریدانس شدیداً به پنی‌سیلین با *MIC* کمتر از ۰/۱ *g/ml* حساس بودند. اما استرپتوکوکهای نیمه مقاوم (*MIC* پنی‌سیلین *0.2-2 g/ml*) و با مقاومت بالا (*MIC>2 g/ml*) شایع شده‌اند. مقاومت خصوصاً در گروه استرپتوکوکوس میتیس شایع می‌باشد. عفونتهای مقاوم می‌توانند با ترکیبی از پنی‌سیلین و یک آمینوگلیکوزید درمان شوند. اگرچه آنتی‌بیوتیکهای جایگزین مانند سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف یا ونکومایسین باید برای درمان عفونتهای جدی ناشی از سویه‌های مقاوم به پنی‌سیلین استفاده شوند.

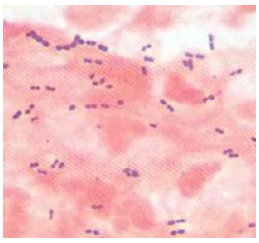
استرپتوکوک پنومونیه (پنوموکوک) S.pneumoniae

پنوموکوکها دیپلوکوکهای گرم مثبتی هستند که اغلب شکل لانست (*lancet*) دارند یا زنجیره‌ای قرار می‌گیرند. پنوموکوکها کپسول پلی‌ساکاریدی دارند که تعیین نوع آن با آنتی‌بادیهای اختصاصی صورت می گیرد.

مرفولوژی و مشخصات

الف ـ ارگانیسمهای تیپیک:

دیپلوکوکهای تیپیک گرم مثبت که دارای شکلی مانند لانست هستند، اغلب در نمونه بدست آمده از کشتهای تازه دیده می‌شوند. در خلط یا چرک، کوکسیهای تک یا زنجیره‌ای هم دیده می‌شوند. با گذشت زمان، ارگانیسم‌ها سریعاً گرم منفی می‌شوند و خودبخود تخریب می‌گردند (شکل ۶-۷).



شکل ۶-۷ پنوموکوک با رنگ آمیزی گرم

اتولیز پنوموکوکها به شدت توسط عوامل فعال سطحی افزایش می‌یابد. با اضافه کردن صفرای گاوی (۱۰٪) یا دزکسی کولات (۲٪) به محیط کشت مایع حاوی سوسپانسیون ارگانیسمها در pH خنثی، تخریب پنوموکوکها طی چند دقیقه انجام می‌شود، با این روش استرپتوکوکهای ویریدانس تخریب نمی‌شوند و به این ترتیب به سهولت از پنوموکوکها افتراق داده می‌شوند. در محیط کشت جامد، رشد پنوموکوکها در اطراف یک دیسک اپتوچین مهار می‌شود، اما استرپتوکوکهای ویریدانس توسط اپتوچین مهار نمی‌گردند. سایر نکات تشخیصی عبارتند از: قدرت تهاجم تقریباً یکسان وقتی بصورت داخل صفاقی به موش تزریق می‌شود و آزمون تورم کپسولی یا واکنش *quellung*.

ب ـ کشت :

پنوموکوکها کلنی کوچک و گرد ایجاد می‌کنند که در ابتدا حالت گنبدی دارد و بعداً از قسمت مرکزی مسطح با حاشیه برجسته می‌شوند. پنوموکوکها در آگار خونی، آلفا همولیتیک هستند. رشد آنها با اضافه کردن ۱۰-۵٪ CO_2 افزایش می‌یابد.

ج ـ خصوصیات رشد :

بیشتر این باکتریها گلوکز را تخمیر کرده و اسیدلاکتیک تولید می‌کنند که رشد را محدود می‌کند. خنثی‌سازی محیط کشت با مواد قلیایی در فواصل معین، موجب افزایش رشد باکتری می‌گردد.

ساختار آنتی‌ژنی

الف ـ اجزای تشکیل‌دهنده :

لایه پپتیدوگلیکان دیواره سلولی پنوموکوک همانند کوکسیهای گرم مثبت است که زیرواحدهای فرعی N ـ استیل گلوکز آمین و N ـ استیل مورامیک اسید به زنجیره‌های اولیگوپپتید چسبیده اند و بوسیله پلهای پنتاگلیسین به هم متصل شده‌اند. ترکیب اصلی دیگر دیواره سلول اسید تایکوئیک است که حاوی فسفات و کولین و گالاکتوز آمین می‌باشد. کولین مختص دیواره سلولی استرپتوکوکوس پنومونیه می‌باشد و در هیدرولیز دیواره سلولی نقش تنظیم کنندگی دارد.

کولین باید برای فعالیت اتولیزین پنوموکوکی (آمیداز) در طی تقسیم سلولی حضور داشته باشد. دو نوع اسیدتایکوئیک از دیواره سلولی پنوموکوک خارج می‌شود. یکی روی سطح سلول قرار می‌گیرد و بطور کووالان به لیپیدهای غشاء پلاسمایی متصل می‌شود و از طرف دیگر به لایه پپتیدوگلیکان متصل است و تا لایه رویی کپسول امتداد دارد. این ساختار که اختصاصی سویه می باشد، پلی‌ساکارید C نامیده می‌شود. پلی‌ساکارید C، گلوبولین سرم (پروتئین فعال کننده C یا CRP) را در حضور کلسیم رسوب می‌دهد.

CRP در افراد سالم به میزان کمی وجود دارد ولی در بیماران مبتلا به بیماری التهابی حاد، سطح بالایی را نشان می‌دهد. اسیدتایکوئیک باند شده به لیپید غشاء سیتوپلاسمی باکتریایی آنتی‌ژن F نامیده می‌شود. زیرا این ماده می‌تواند با آنتی‌ژن سطحی فورسمن روی سلول پستانداران واکنش متقاطع داشته باشد.

ب ـ واکنش Quellung:

هنگامیکه پنوموکوک نوع خاصی را با آنتی‌بادیهای سرمی ضد پلی‌ساکارید همان نوع یا با آنتی‌بادیهای سرمی چندظرفیتی بر روی یک لام مخلوط می‌کنیم، کپسول آن به وضوح متورم می‌شود. این واکنش برای تشخیص سریع ارگانیسم و تعیین نوع آن مفید است.

پاتوژنز (جدول۲-۷)

الف ـ ایجاد بیماری :

پنوموکوکها به واسطه توانایی تکثیر در بافتها، بیماری ایجاد می‌کنند. آنها هیچ سم با اهمیتی تولید نمی‌کنند. قدرت تهاجم ارگانیسم نتیجه عمل کپسول می‌باشد که از بلعیده شدن باکتری توسط سلولهای فاگوسیت کننده جلوگیری می‌کند یا آن را به تأخیر می‌اندازد. سرمی که حاوی آنتی‌بادی ضدپلی‌ساکارید خاص هر گروه می‌باشد، می‌تواند فرد را در مقابل عفونت حفظ کند. اگر این سرم توسط پلی‌ساکارید خاص هر گروه جذب شود، قدرت محافظتی خود را از دست می‌دهد. حیوانات یا انسانهایی که نسبتاً به نوع خاصی پلی‌ساکارید پنوموکوکی ایمن شده باشند، نسبت به آن نوع پنوموکوک مصون بوده و دارای آنتی‌بادیهای رسوب دهنده و اپسونیزه کننده بر ضد آن نوع پلی‌ساکارید هستند.

ب ـ از دست دادن مقاومت طبیعی :

از آنجایی که ۴۰ تا ۷۰٪ افراد ناقل پنوموکوکهای بیماریزا هستند، مخاط تنفسی سالم باید نسبت به پنوموکوکها، مقاومت طبیعی زیادی داشته باشد. عواملی که احتمالاً این مقاومت را کاهش می‌دهند و در نتیجه شخص را مستعد عفونت پنوموکوکی می‌کنند، عبارتند از:

۱- *اختلالات دستگاه تنفسی :* عفونتهای ویروسی و سایر عفونتها که به سلولهای سطحی آسیب می‌رسانند، تجمع غیرطبیعی ترشحات مخاطی (مانند آلرژی) که پنوموکوکها را از عمل فاگوسیتوز محافظت می‌کند، انسداد برونشها (مانند آتلکتازی) و آسیب دستگاه تنفسی به علت مواد محرکی که عمل مخاط و مژکها را مختل می‌کند.

۲- *مسمومیت با الکل یا دارو :* که عمل فاگوسیتوز را کاهش می‌دهد، رفلکس سرفه را ضعیف می‌کند و آسپیراسیون مواد خارجی را تسهیل می‌نماید.

۳- *اختلالات جریان خون :* مانند احتقان ریوی و نارسایی قلبی.

۴- *سایر مکانیسم ها* : سوءتغذیه، ناتوانی عمومی، کم‌خونی سلول داسی‌شکل، کم‌کاری طحال، نفروز یا کمبود کمپلمان.

ج ـ انواع پنوموکوکها :

در بزرگسالان انواع ۱ تا ۸ مسئول حدود ۷۵٪ موارد پنومونی و بیش از نصف موارد مرگ و میر در اثر باکتریمی پنوموکوکی می‌باشند. در اطفال انواع تیپ ۶ ، ۱۴ ، ۱۹ ، ۲۳ در اغلب موارد مسئولند.

جدول ۲-۷ عوامل ویرولانس استرپتوکوکوس پنومونیه

عوامل ویرولانس	اثرات بیولوژیک
کلنیزاسیون و مهاجرت :	
ادهزینهای پروتئینی سطحی	اتصال به سلولهای اپیتلیال
IgA پروتئاز ترشحی	تخریب IgA ترشحی که واسطه ی پاکسازی است
پنومولیزین	تخریب سلولهای اپیتلیال مژه دار
تخریب بافت :	
اسید تایکوئیک	فعال سازی مسیر آلترناتیو کمپلمان
قطعات پپتیدوگلیکان	فعال سازی مسیر آلترناتیو کمپلمان
پنومولیزین	فعال سازی مسیر کلاسیک کمپلمان
پراکسید هیدروژن	تولید واسطه های فعال اکسیژن و ایجاد آسیب بافتی
فسفوریل کولین	فاکتور فعال کننده باندهای فسفو دی استراز و در نتیجه ورود باکتری به سلولهای میزبان

بقا در فاگوسیت کننده ها :	
کپسول	ضد فاگوسیتوز
پنومولیزین	سرکوب فاگوسیتوز و انفجار تنفسی

مکانیسم بیماریزایی

مکانیسم بیماریزایی در سه مرحله روی می‌دهد:

الف) کلنیزاسیون ومهاجرت – این باکتری به کمک ادهزینهای پروتئینی سطحی بر روی سلولهای اپیتلیال اوروفارنکس کلنیزه شده و از مهاجرت آن به نقاط دیگر جلوگیری می شود. اما در شرایطی ویژه به ریه ها، گوش میانی و سینوسهای پارانازال انتشار می یابد. همچنین از طریق گردش خون به مغز منتقل می شود. این باکتری با ترشح پروتئاز، IgA ترشحی را تخریب می‌کند در ضمن با تولید پنومولیزین غشای سلولی میزبان (سلولهای اپیتلیال مژه دار و فاگوسیت کننده‌ها) را سوراخ کرده و از بین می برد.

ب) تخریب بافت– با تحریک اسید تایکوئیک، قطعات پپتیدوگلیکان و پنومولیزین، سلولهای التهابی به منطقه عفونی فراخوانده می‌شوند. اسید تایکوئیک و قطعات پپتیدوگلیکان راه آلترناتیو و پنومولیزین مسیر کلاسیک کمپلمان را فعال می‌کنند. تحریک تولید سایتوکاینهای IL-1 و TNF-α علاوه بر فراخوانی سلولهای التهابی و تب، همانند پراکسید هیدروژن موجب آسیب بافتی نیز می‌شوند. فسفوریل کولین نیز با اتصال به گیرنده های سطحی سلولهای اندوتلیال، لکوسیتها، پلاکتها و سلولهای بافتی مانند مغز از اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز در امان می‌مانند.

ج) فرار از فاگوسیتوز– باکتری به واسطه کپسول (SSS یا مواد محلول اختصاصی) از پدیده فاگوسیتوز درامان مانده و با کمک پنومولیزین انفجار تنفسی و تولید متابولیتهای سمی سرکوب می‌گردد.

یافته‌های بالینی

ظهور علائم بالینی پنومونی پنوموکوکی معمولاً ناگهانی است و همراه تب، لرز و درد پلور تیرکشنده می‌باشد. عفونت پنوموکوکی موجب نشت مایع فیبرینی به داخل آلوئول و متعاقباً ورود گلبولهای قرمز ولکوسیتها به آن می‌گردد. خلط شبیه اگزودای آلوئولی و خونی یا رنگی شبیه زنگ آهن دارد.

پنوموکوکهای زیادی در این اگزودا یافت می‌شوند که می‌توانند از طریق تخلیه غدد لنفاوی ریه به جریان خون برسند.

درمراحل اولیه بیماری که تب بالامی‌باشد، باکتریمی در ۱۰ تا ۲۰ درصد موارد وجود دارد. با استفاده از درمان ضدمیکروبی، معمولاً بیماری به سرعت خاتمه می‌یابد. اگر داروها در مراحل اولیه تجویز شود، پیدایش تراکم (*Consolidation*) در ریه متوقف می‌گردد. به مرور سلولهای تک‌هسته‌ای فعالانه بقایای سلولی را فاگوسیت می‌کنند و این مایع بتدریج بازجذب می‌شود. پنوموکوکهایی که توسط فاگوسیت‌کننده‌ها برداشته شده‌اند بصورت داخل سلولی هضم می‌شوند.

پنومونی پنوموکی باید از انفارکتوس ریوی، آتلکتازی، نئوپلاسم، نارسایی احتقانی قلبی و پنومونی ایجاد شده توسط سایر باکتریها افتراق داده شود. امپیم (وجود چرک در فضای پلور) یک عارضه مهم محسوب می‌شود و نیاز به آسپیراسیون و تخلیه دارد.

در غیر اینصورت، پنوموکوکها می‌توانند از دستگاه تنفسی به سایر نقاط برسند. سینوس‌ها و گوش میانی در اغلب موارد درگیر می‌شوند. گاهی عفونت از ماستوئید به لایه‌های مننژ انتشار می‌یابد. باکتریمی ایجاد شده متعاقب پنومونی، می تواند عوارض

خطرناک بدنبال داشته باشد که شامل: مننژیت، اندوکاردیت و آرتریت سپتیک می‌باشد. با استفادهٔ زودرس از داروها، اندوکاردیت حاد پنوموکوکی و آرتریت بندرت دیده می‌شوند.

آزمونهای تشخیص آزمایشگاهی

خون برای انجام کشت گرفته می‌شود و خلط نیز جهت نشان دادن پنوموکوکها در گسترش و کشت جمع‌آوری می‌گردد. آزمونهای مربوط به آنتی‌بادیهایی سرمی غیرعملی است. چندین راه برای آزمایش خلط وجود دارد:

الف. گسترش‌های رنگ شده :

در خلط قرمز رنگی که با گرم رنگ‌آمیزی شده، ارگانیسم‌های تیپیک، چند نوتروفیل و تعداد زیادی گلبول قرمز دیده می‌شود (شکل ۶-۷).

ب. آزمایشهای تورم کپسولی :

اگر خلط تازهٔ یکنواخت شده را با آنتی‌بادیهای سرمی مخلوط کنیم، کپسول باکتری دچار تورم می‌شود (واکنش *quellung*) که این امر شناسایی و تعیین نوع پنوموکوکها را ممکن می‌سازد. از اگزودای صفاقی نیز می‌توان برای این کار استفاده کرد.

پ . کشت :

خلط در آگار خون دار کشت داده می‌شود و برای نگهداری و رشد از CO_2 یا candle jar (جار شمعی) استفاده می‌شود. خون نیز کشت داده می‌شود.

ت. تزریق داخل صفاقی خلط به موش :

موشها طی ۱۸ تا ۴۸ ساعت می‌میرند. کشت تهیه شده از خون قلب، کلنی‌های خالص پنوموکوک ایجاد می‌کند. این نوع کشت برای پنوموکوک بسیار حساس است، اما بندرت استفاده می‌شود، چرا که نیاز به نگهداری تعداد زیادی موش دارد.

ث. مننژیت پنوموکوکی :

بررسی و کشت سریع مایع مغزی نخاعی، این تشخیص را امکانپذیر می‌سازد.

ایمنی

مصونیت به عفونت پنوموکوکی، نسبت به هر نوع، اختصاصی است و به وجود آنتی‌بادیهای ضد پلی‌ساکارید کپسولی و عمل طبیعی فاگوسیتوز بستگی دارد. واکسنها می‌توانند تولید آنتی‌بادی علیه پلی‌ساکارید کپسولی را تحریک کنند.

درمان

از آنجا که پنوموکوکها به بسیاری از داروهای ضدمیکروبی حساس‌اند. درمان به موقع معمولاً منجر به بهبودی سریع می‌گردد و بنظر می‌رسد پاسخ آنتی‌بادی نقش کمتری در این زمینه داشته باشد. داروی انتخابی پنی‌سیلین G می‌باشد. اما در درمان مننژیت ایجاد شده توسط همان سویه مؤثر نخواهد بود. یعنی سویه‌های مقاوم به پنی‌سیلین، نسبت به سفتی زوکسیم مقاوم هستند. همچنین مقاومت نسبت به تتراسایکلین و اریترومایسین دیده شده است. البته پنوموکوکها نسبت به ونکومایسین حساس باقی مانده‌اند.

اپیدمیولوژی، پیشگیری و کنترل

پنومونی پنوموکوکی حدود ۶۰ ٪ پنومونی‌های باکتریهایی را تشکیل می‌دهد. این بیماری یک بیماری اندمیک است و ناقلین زیادی ایجاد می‌کند. در ایجاد بیماری، عوامل مستعدکننده، از تماس با عامل عفونی مهم‌تر می‌باشند و ناقل سالم در انتشار پنوموکوکها، از شخص بیمار، اهمیت بیشتری دارد.

ایجاد مصونیت در افراد با استفاده از پلی‌ساکاریدهای اختصاصی هر نوع امکانپذیر است. این‌گونه واکسنها احتمالاً می‌توانند افراد را تا ۹۰٪در مقابل پنومونی باکتریایی حفاظت می کنند. در بیمارانی که کم‌خونی داسی‌شکل داشتند یا عمل برداشتن طحال انجام داده بودند تجویز واکسنی که حاوی ۱۴ نوع پلی‌ساکارید پنوموکوکی بود نتایج خوبی دربرداشت. در سال ۱۹۸۳، یک واکسن پلی‌ساکاریدی وسیع‌الطیف که حاوی ۲۳ نوع پلی‌ساکارید بود، ساخته شد. این قبیل واکسنها برای اطفال، افراد سالمند، افراد ناتوان یا افراد دچار سرکوب ایمنی، مناسب هستند.

یک واکسن پنوموکوکی کنژوگه (ترکیبی) ساخته شده که دارای پلی‌ساکاریدهای کپسولی است که روی پروتئین CRM_{197} دیفتری سوار شده‌اند. این واکسن هفت ظرفیتی برای تمام کودکان ۲۳-۲ ماهه و برخی کودکان ۵۹-۲۴ ماهه توصیه می‌شود. بعلاوه، باید از عوامل مستعد کننده اجتناب شود، تشخیص را هرچه سریع‌تر قطعی نمود و درمان دارویی را به موقع شروع کرد.

انتروکوکها و
سایر کوکسی‌های گرم مثبت
انتروکوکوس Enterococcus

انتروکوکوس‌ها (کوکسی‌های روده‌ای) قبلاً به عنوان *استرپتوکوک‌های* گروه D طبقه‌بندی می‌شدند زیرا دارای آنتی‌ژن دیواره سلولی گروه D و یک گلیسرول تایکوئیک اسید همراه با غشاء سیتوپلاسمی می‌باشند (جدول ۳-۷). با وجود این مشخص شده است که این ارگانیسم‌ها از سایر استرپتوکوک‌های گروه D مجزا هستند. استرپتوکوک‌های گروه D غیرانتروکوک (مانند *استرپتوکوکوس بوویس*)، گروه‌های انتروکوکی و غیرانتروکوکی بر اساس خصوصیات فیزیولوژیکی و با آنالیز اسیدنوکلئیک از یکدیگر متمایز می‌شوند (جدول ۴-۷). در سال ۱۹۸۴ انتروکوک‌ها مجدداً به یک جنس جدید به نام انتروکوکوس طبقه‌بندی شدند. گونه‌های مهم کلینیکی انتروکوکوس فکالیس و انتروکوکوس فسیوم می‌باشند.

جدول۳-۷ انتروکووسهای مهم

ارگانیسم	انشقاق تاریخی
انتروکوکوس *(Enterococcus)*	انترون یعنی روده، کوکوس یعنی گرد (کوکسی روده‌ای)
انتروکوکوس فکالیس *(E.faecalis)*	فکالیس یعنی مربوط به مدفوع
انتروکوکوس فسیوم *(E.faecium)*	فسیوم یعنی از مدفوع
انتروکوکوس گالیناروم *(E.gallinarum)*	گالیناروم یعنی از مرغ (منبع آن روده ماکیان اهلی است)
انتروکوکوس کازلیفلاووس *(E.casseliflavus)*	کازلی منسوب به کازل، فلاووس یعنی زرد (زرد کازل)

جدول۴-۷ کلنیزاسیون انسانی و بیماری ناشی از کوکسی‌های گرم مثبت کاتالاز منفی

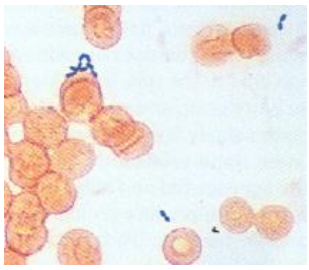
ارگانیسم	بیماری
آبیوتروفیا *(Abiotrophia)*	باکتریمی، اندوکاردیت، عفونت‌های چشم، عفونتی‌های دهانی
آئروکوکوس *(Aerococcus)*	باکتریمی، اندوکاردیت، عفونت‌های مجرای ادراری
آلوئیوکوکوس *(Alloiococcus)*	عفونت‌های گوش میانی مزمن

انتروکوکوس *(Enterococcus)*	باکتریمی، اندوکاردیت، عفونت‌های مجرای ادراری، عفونت‌های زخم
فاکلامیا *(Facklamia)*	باکتریمی، عفونت‌های مجرای ادراری ـ تناسلی، عفونت‌های زخم
ژملا *(Gemella)*	باکتریمی، اندوکاردیت، مننژیت، عفونت‌های زخم، استئومیلیت، امپیم، آبسه ریوی
گلوبی کاتلا *(Globicatella)*	باکتریمی، عفونت‌های مجرای ادراری، مننژیت
گرانولی کاتلا *(Granulicatella)*	باکتریمی، اندوکاردیت، عفونت‌های دهانی
هلکوکوکوس *(Helcococcus)*	عفونت‌های پوست، آبسه پستان
ایگناویگرانوم *(Ignavigranun)*	عفونت‌های زخم، آبسه‌های گوش
لاکتوکوکوس *(Lactococcus)*	باکتریمی، اندوکاردیت، عفونت مجرای ادراری، عفونت چشم، استئومیلیت
پدیوکوکوس *(Pediococcus)*	عفونت‌های فرصت‌طلب
استرپتوکوکوس*(Streptococcus)*	پنومونی، مننژیت، امپیم
واگوکوکوس *(Vagococcus)*	باکتریمی، پریتونیت، عفونت‌های زخم

فیزیولوژی و ساختار

انتروکوک‌ها کوکسی‌های گرم مثبتی هستند که به صورت جفتی و زنجیره‌های کوتاه قرار می‌گیرند (شکل ۷-۷).

در مورفولوژی میکروسکوپی غالباً نمی‌توان آنها را از استرپتوکوکوس پنومونیه بازشناخت. این کوکسی‌ها بی‌هوازی اختیاری هستند و دمای اپتیمم رشد ۳۵°C است، اگرچه بیشتر ایزوله‌ها می‌توانند در محدوده دمای ۴۵°C-۱۰ رشد کنند. آنها به سهولت روی محیط بلاد آگار رشد کرده و بعد از ۲۴ ساعت انکوباسیون کلنی‌های بزرگ سفید رنگ ایجاد می‌کنند. کلنی‌ها به طور تیپیک غیرهمولیتیک هستند، اما می‌توانند α- همولیتیک یا β- همولیتیک باشند. انتروکوک در حضور ۶/۵٪ *NaCl* رشد می‌کند، ۴۰٪ نمک صفراوی را تحمل می‌کند و می‌تواند اسکولین را هیدرولیز نماید. این خصوصیات پایه ای می توانند برای تشخیص انتروکوکوس از سایر کوکسی‌های گرم مثبت کاتالاز منفی مفید باشد. تست‌های فنوتیپی انتخابی (مانند واکنش‌های تخمیری، هیدرولیز پیرولیدونیل β- نفتیل آمید *[PYR]*، تحرک، تولید پیگمان) برای تمایز بیشتر گونه‌های انتروکوکوس مورد نیاز می‌باشند.



شکل ۷-۷ نمونه رنگ‌آمیزی گرم از انتروکوکوس فکالیس

پاتوژنز و ایمنی

انتروکوک‌ها ارگانیسم‌های کومنسال هستند که ظرفیت محدودی برای ایجاد بیماری دارند. این باکتری‌ها توکسین قوی ندارند اگر چه پروتئین‌های هیدرولیز کننده ای (مانند سیتولیزین‌ها، ژلاتیناز) شناخته شده‌اند، ولی نقش آنها در بیماری مشخص نیست. به طور کلی این باکتری‌ها نمی‌توانند از بلعیده و کشته شدن توسط سلول‌های فاگوسیت کننده فرار کنند. با وجود فقدان فاکتورهای ویرولانس مهم، انتروکوک‌ها عامل بیماری‌های جدی هستند. با شناسایی تعدادی از عوامل ویرولانس انتروکوکوسها تا اندازه‌ای نقش آنها در بیماری‌ها مشخص شده است، برای مثال فاکتورهای چسبنده پروتئینی و کربوهیدراتی، چسبندگی به سلول‌های پوشاننده روده و واژن انسان را تنظیم می‌کنند. همچنین انتروکوک‌ها می‌توانند باکتریوسین تولید کنند که باکتری‌های رقیب را مهار می‌کنند. شاید بزرگ‌ترین خصوصیت انتروکوک‌ها این است که به طور ذاتی به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم می‌باشند (مانند اگزاسیلین، سفالوسپورین‌ها) یا ژن‌های مقاومت را به دست می‌آورند (مانند آمینوگلیکوزیدها و وانکومایسین) (جدول۵-۷). بنابراین با مصرف آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف انتروکوک‌ها که قسمتی از فلور طبیعی بیماران هستند، می‌توانند تکثیر یابند و بیماری ایجاد کنند.

جدول ۵-۷ فاکتورهای ویرولانس انتروکوکوس

فاکتورهای ویرولانس	اثرات بیولوژیک
ادهسین‌های سطح ماده تجمع‌کننده	پروتئین شبیه مو که در غشای سیتوپلاسمی فرورفته و موجب تسهیل انتقال پلاسمید و اتصال به سلول‌های اپیتلیال می‌شود.
پروتئین سطحی انتروکوکی	ادهسین عامل اتصال به کلاژن که در انتروکوکوس فکالیس مشاهده می‌شود.
ادهسین‌های کربوهیدراتی	در باکتری به صورت مختلف یافت می‌شود، واسطه اتصال به سلول‌های میزبان است.
فاکتورهای ترشحی سیتولیزین	باکتریوسین پروتئینی که مانع از رشد باکتری‌های گرم مثبت می‌شود (تسهیل کلنیزاسیون)، القای آسیب موضعی بافت
فرمون	جاذب شیمیایی برای نوتروفیل‌ها که ممکن است واکنش التهابی را تنظیم نماید.
ژلاتیناز	هیدرولیز ژلاتین، کلاژن، هموگلوبین و سایر پپتیدهای کوچک
مقاومت آنتی‌بیوتیکی پلاسمید متعدد و ژن کروموزومی	مقاومت به آمینوگلیکوزیدها، بتالاکتام‌ها و ونکومایسین

اپیدمیولوژی

همان‌طور که از نام آنها پیداست انتروکوک‌ها باکتری‌های روده‌ای هستند که به طور شایع در مدفوع انسان و حیوانات یافت می‌شوند. بسیاری از سویه های انتروکوکوس فکالیس در روده بزرگ (10^7 ارگانیسم در هر گرم مدفوع) و همچنین در مجرای ادراری ـ تناسلی وجود دارند. توزیع انتروکوکوس فسیوم شبیه انتروکوکوس فکالیس است اما این ارگانیسم‌ها کمتر شایع می‌باشند. انتروکوکوس‌ها به طور شایع از مجرای تنفسی یا از پوست جدا نمی‌شوند. بیشتر عفونت‌های انسانی با انتروکوکوس از فلور روده بیماران سرچشمه می‌گیرد. هرچند ارگانیسم‌ها می‌توانند از بیماری به بیمار دیگر یا از طریق مصرف آب یا غذای آلوده منتقل شوند.

بیماری‌های کلینیکی

با وجود تعداد کم فاکتورهای بیماری‌زا، انتروکوک‌ها توانایی بالایی برای ایجاد بیماری‌های تهدیدکننده زندگی دارا هستند. بسیاری از گونه‌ها به طور کامل به همه آنتی‌بیوتیک‌های در دسترس مقاوم هستند. انتروکوک‌ها مسئول ۱۰٪ از عفونت‌های بیمارستانی هستند . مجرای ادراری و گردش خون شایع‌ترین مکان‌هایی هستند که درگیر می‌شوند.

عفونت‌های انتروکوکی خصوصاً در بیمارانی که کاتترهای ادراری یا داخل رگی دارند و در بیمارانی که برای مدت طولانی در بیمارستان بستری بوده‌اند و آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف دریافت کرده‌اند شایع می‌باشند. از عوارض جدی انتروکوکوس، اندوکاردیت است که بیماری با میزان مرگ و میر بسیار بالاهمراه است. انتروکوک‌ها غالباً با آبسه‌های داخل شکمی همراه هستند (زیرا آنها در روده کلنیزه می‌شوند). همچنین عفونت‌های زخم ایجاد می‌کنند (جدول۶-۷).

جدول ۶-۷ خلاصه بالینی بیماری‌های انتروکوکی
عفونت مجرای ادراری: دیسوری و پیوری اکثراً در بیماران بستری در بیمارستان با کار گذاشتن کاتتر ادراری و دریافت سفالوسپورین های وسیع‌الطیف، شایع است.
پریتونیت: تورم شکم و حساس به لمس پس از ترومای شکمی یا جراحی؛ بیماران اغلب دارای تب و احساس ناخوشی بوده و کشت خون مثبت می‌شود.
اندوکاردیت: عفونت اندوتلیوم یا دریچه‌های قلب می‌تواند به طور مزمن یا حاد در ارتباط با باکتریمی پایدار، بروز نماید.

تشخیص آزمایشگاهی

انتروکوک‌ها به سهولت روی محیط‌های غیرانتخابی مانند بلادآگار و شکلات آگار رشد می‌کنند. انتروکوک‌ها ممکن است در رنگ‌آمیزی گرم شبیه استرپتوکوکوس پنومونیه باشند، ولی می‌توانند به سادگی با واکنش‌های بیوشیمیایی ساده‌ای (انتروکوک‌ها به اپتوچین مقاوم هستند، در صفرا حل نمی‌شوند و می‌توانند PYR را هیدرولیز کنند) تشخیص داده شوند. تست‌های فنوتیپیک (مانند تولید پیگمان و تحرک) و روش‌های بیوشیمیایی برای متمایز کردن انتروکوکوس فکالیس از انتروکوکوس فسیوم و سایر گونه‌های انتروکوک ضروری هستند.

درمان، پیشگیری و کنترل

درمان ضد میکروبی عفونت‌های انتروکوکی پیچیده است زیرا اغلب آنتی‌بیوتیک‌ها در غلظت‌های مناسب از نظر کلینیکی باکتری کش نیستند. درمان شامل ترکیب سینرژیسم یک آمینوگلیکوزید و یک آنتی‌بیوتیک فعال ضد دیواره سلولی (مانند آمپی‌سیلین، ونکومایسین) می باشد. لیکن مقاومت به آمینوگلیکوزیدها، آمپی‌سیلین، پنی‌سیلین و ونکومایسین یک مشکل عمده می باشد. به طور تیپیک بیشتر از ۲۵٪ انتروکوک ها به ونکومایسین مقاوم شده اند.

خلاصه:

خلاصه‌ی استرپتوکوکوس پیوژنز

فیزیولوژی و ساختار

کوکسیهای گرم مثبت با آرایش جفت یا زنجیره های بلند

بتا همولیتیک سویه های بیماریزا تر کپسول دارند،

هوازی-بیهوازی اختیاری

کاتالاز منفی، PYR مثبت، حساس به باسیتراسین (تست مهم)

دارای کربوهیدرات مختص گروه (آنتی ژن A)، آنتی ژنهای مختص تیپ در دیواره سلول (آنتی ژن M)

تولید استرپتولیزین O و DNase B که آنتی بادی برعلیه آنها بسیار مهم است.

عوامل ویرولانس

به جدول ۱-۷ مراجعه شود

اپیدمیولوژی

کلنیزاسیون بدون علامت در بخش فوقانی دستگاه تنفس و کلنیزاسیون گذرا روی پوست

مدت کوتاهی بر روی سطوح خشک باقی می ماندانتقال شخص به شخص از طریق ذرات ترشحی دستگاه تنفس(فارنژیت)، یا از طریق شکستن سد پوستی و تماس مستقیم با فرد آلوده، نیش حشرات و دستمال های آلوده

بیشتر کودکان ۱۵-۵ ساله در معرض خطر هستند(فارنژیت)، بیماران مبتلا به عفونت بافت نرم و باکتریمی(سندرم شوک سمی استرپتوکوکی)، کودکان ۵-۲ ساله با فقر بهداشتی (پیودرم)، افراد کم سن یا افراد مسن که بیماری تنفسی یا پوستی قبلی ناشی از استرپتوکوکوس پایوژنز داشته اند(اریزیپلاس و سلولیت)، کودکانی با بیماریهای شدید استرپتوکوکی(تب رماتیسمی و گلومرولونفریت)علی رغم فراگیر بودن، بیماری بیشتر فصلی است. فارنژیت با تب رماتیسمی و گلومرولونفریت در ارتباط است(بیشتر در فصول سرد سال).

پیودرم با گلومرولونفریت مرتبط است(بیشتر در فصول گرم سال).

بیماری

فارنژیت، تب مخملکی، پیودرم، اریزیپلاس، سلولیت، فاسئیت نکروز دهنده، سندرم شوک سمی استرپتوکوکی،

لنفانژیت، سپسیس، پنومونی، تب رماتیسمی و گلومرولونفریت

تشخیص

روش میکروسکوپی و رنگ آمیزی گرم در پوست و بافت

تست آنتی ژنی مستقیم (مفید در تشخیص فارنژیت استرپتوکوکی) در صورت منفی شدن باید کشت انجام شود

کشت حساسیت بالایی دارد

تست کاتالاز منفی، PYR مثبت، حساس به باسیتراسین، وجود آنتی ژن اختصاصی گروه(آنتی ژن A)

تست ASO که برای تشخیص تب رماتیسمی و گلومرولونفریت حاد مفید است. تست آنتی DNase B برای تشخیص گلومرولونفریت.

درمان، کنترل و پیشگیری

پنی سیلین داروی انتخابی،اریترومایسین وسفالوسپورین خوراکی برای افراد حساس به پنی سیلین. آنتی بادیهای ضد استرپتوکوکی برای عفونتهای مخلوط.

حاملین اروفارنکس می توانند دوباره درمان شوند که نباید طولانی مدت باشد زیرا فلور طبیعی را از بین می برد.

درمان با آنتی بیوتیک به مدت ۱۰ روز از شروع بیماری مانع از بروز تب رماتیسمی می شود.

افراد مبتلا به تب رماتیسمی برای پیشگیری از باکتریمی و اندوکاردیت قبل از شروع هر گونه درمان تهاجمی مانند اعمال دندانپزشکی باید آنتی بیوتیک دریافت کنند.

برای گلومرولونفریت به درمان آنتی بیوتیکی یا پروفیلاکسی نیازی نیست.

خلاصه‌ی استرپتوکوکوس اگالاکتیه

فیزیولوژی و ساختار

کوکسیهای گرم مثبت با آرایش زنجیره های بلند
بتا همولیتیک یا غیر همولیتیک،
هوازی-بیهوازی اختیاری
کاتالاز منفی، تست هیپورات مثبت، تست CAMP مثبت (تست مهم)
دارای کربوهیدرات مختص گروه در دیواره سلول (آنتی ژن B)، آنتی ژنهای مختص تیپ در کپسول پلی ساکاریدی و پروتئین سطحی (پروتئین C)

عوامل ویرولانس

پپتیدوگلیکان ضخیم در دیواره سلولی که اجازه می دهد باکتری در سطوح خشک زنده بماند.
پلی ساکارید کپسولی که مانع از فاگوسیتوز به واسطه کمپلمان می شود.
آنزیمهای هیدرولیز کننده که بافت را تخریب کرده و باعث انتشار باکتری در بافتهای عمقی تر می شود.

اپیدمیولوژی

کلنیزاسیون بدون علامت در بخش فوقانی دستگاه تنفس و دستگاه ادراری- تناسلی
بیشتر نوزادان عفونتها را در هنگام بارداری یا زایمان طبیعی از مادران کسب می کنند.
نوزادانی بیشتر در خطر هستند که:(۱)پارگی کیسه آب زودتر از موعد، تولد زودرس، طولانی شدن مدت زایمان (۲) مادران بدون آنتی بادی اختصاصی تیپ و میزان کم کمپلمان داشته باشند
کلنیزاسیون در ناحیه دستگاه تناسلی، زنان را مستعد سپس پس از زایمان می‌کند.

مردان و زنان غیر باردار مبتلا به دیابت سرطان و الکلیسم در خطر بیماری هستند.
بروز فصلی ندارد.

بیماری

بیماری زودرس نوزاد (پنومونی، مننژیت و سپسیس ۷ روز پس از تولد)، بیماری دیررس نوزاد (باکتریمی ومنژیت بیش از یکهفته پس از تولد)، عفونت در زنان باردار، عفونت در بالغین (عفونت استخوان، مفاصل، پوست و بافت نرم)

تشخیص

تست آنتی ژنی مستقیم حساس است
کشت در محیط انتخابی
تست PCR برای غربالگری زنان باردار
افتراق بر اساس تست کاتالاز منفی CAMP مثبت هیدرولیز هیپورات مثبت کربوهیدرات اختصاصی گروه (آنتی ژن B گروه)

درمان، کنترل و پیشگیری

پنی سیلین G داروی انتخابی، ترکیبی از پنی سیلین و آمینوگلیکوزید در درمان بیماران با عفونتهای جدی، ونکومایسین برای بیماران حساس به پنی سیلین
برای نوزادان در خطر، تجویز پنی سیلین به مادر باردار حداقل ۴ ساعت قبل از زایمان
استفاده از واکسن های کونژوگه پلی والان برای افزایش آنتی بادیهای مادری تحت بررسی است.

خلاصه‌ی استرپتوکوکوس پنومونیه

فیزیولوژی و ساختار

کوکسیهای گرم مثبت با آرایش جفت (دیپلوکوک) یا زنجیره های کوتاه که بصورت لانست کشیده دیده می شود.
هوازی-بیهوازی اختیاری، پرنیاز هستند
بیشتر سویه ها دارای کپسول هستند
اسید تایکوئیک (پلی ساکارید C) در دیواره سلولی غنی از کولین است که میتواند با یک پروتئین سرم (CRP) واکنش دهد. این تست تشخیصی مناسبی برای بیماریهای التهابی است.
وجود آنزیم اتولیتیک (آمیداز) در دیواره سلولی، سلولهای کهنه متحمل اتولیز می شوند، کلنی های با مرکز فرورفته تولید می‌کنند، کلنی ها آلفا همولیتیک هستند.

عوامل ویرولانس

پروتئینهای اتصالی سطحی، IgA پروتئاز، پنومولیزین، تایکوئیک اسید، قطعات پپتیدوگلیکان و فسفریل کولین کپسول.

اپیدمیولوژی

بیشتر عفونتها اندوژن و بعلت انتشار از باکتریهای کلنیزه در نازوفارنکس و اروفارنکس به مکانهای دورتر(مانند: ریه ها، خون، گوش و سینوس)
کلنیزاسیون در کودکان جوان بیشتر دیده می شود.
انتقال از طریق قطرات عفونی نادر است.
افراد مبتلا به عفونت ویروسی قدیمی دستگاه تنفس یا اختلالات سیستم پاکسازی باکتریها، در معرض خطر هستند.
کودکان و افراد مسن در خطر مننژیت هستند.
افرا مبتلا به اختلالات هماتولوژیک(مانند: بدخیمی و کم خونی داسی شکل) یا فاقد طحال در خطر هستند.
اگرچه ارگانیسم در همه جا پراکنده است، اما بیشتر در فصول سرد سال شایع هستند.

بیماری

پنومونی، مننژیت و باکتریمی

تشخیص

روش میکروسکوپی همانند کشت حساس است، مگر اینکه بیمار با آنتی بیوتیک تحت درمان باشد.
باکتری به محیط کشت غنی شده نیاز دارد (بلاد اگار)
باکتری به بسیاری از آنتی بیوتیکها حساس است بنابراین کشت در افرادی که حتی جزئی درمان شده باشند منفی می‌شود.
کاتالاز منفی، حساس به اپتوشین و حساس به صفرا

درمان، کنترل و پیشگیری

پنی‌سیلین داروی انتخابی، هرچند که سویه های مقاوم دیده شده است.
سفالوسپورینها کلرامفنیکل اریترومایسین ونکومایسین برای بیماران حساس یا درمان سویه های مقاوم به پنی سیلین بکار می‌روند.
استفاده از واکسن های کونژوگه ۷ ظرفیتی برای کودکان زیر دو سال و واکسن های کونژوگه ۲۳ ظرفیتی برای بالغین در معرض خطر توصیه می‌شود.

خلاصه‌ی انتروکوکوس
فیزیولوژی و ساختار کوکسی‌های گرم مثبت جفت جفت و زنجیره‌های کوتاه (مشابه استرپتوکوکوس پنومونیه) بی‌هوازی اختیاری دیواره سلولی با آنتی‌ژن اختصاصی گروه (گروه D گلیسرول تایکوئیک اسید)
فاکتورهای ویرولانس مراجعه به جدول ۴-۷
اپیدمیولوژی در مجرای معده ـ روده‌ای انسان و حیوانات کلنیزه می‌شود. ساختار دیواره سلولی باکتری‌های گرم مثبت قادر به زیست بر روی سطوح محیطی برای دوره‌های طولانی می باشند. اکثر عفونت‌ها از فلور باکتریایی بیمار منشاء می‌گیرد. انتشار از فردی به فرد دیگر صورت می‌گیرد. بیماران در معرض خطر شامل آنهایی که به مدت طولانی بستری شده‌اند و تحت درمان با آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف هستند (به ویژه سفالوسپورین‌ها، البته مقاومت انتروکوک‌ها ذاتی است).
بیماری‌ها عفونت‌های مجرای ادراری عفونت‌های زخم (به ویژه عفونت‌های داخل شکمی و چند میکروبی) باکتریمی و اندوکاردیت
تشخیص رشد در محیط‌های غیرانتخابی: افتراق از ارگانیسم‌های وابسته به وسیله تست‌های ساده (کاتالاز منفی، PYR مثبت، مقاومت به صفرا و اپتوشین)
درمان، کنترل و پیشگیری درمان برای عفونت‌های جدی نیازمند ترکیب آمینوگلیکوزیدها با آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر بر دیواره سلولی (پنی‌سیلین، آمپی‌سیلین یا ونکومایسین) عوامل جدیدتر شامل لین‌زولید، کینو پریستین/ دالفوپریستین و فلوروکوینولون‌های انتخابی است. مقاومت آنتی‌بیوتیکی در حال افزایش است و عفونت با بسیاری از ایزوله‌ها (به ویژه انتروکوکوس فسیوم) با هیچ آنتی‌بیوتیکی قابل درمان نیست. پیشگیری و کنترل عفونت‌ها : استفاده محدود از آنتی‌بیوتیک و استفاده مناسب از ابزار کنترل عفونت

فصل هشتم
نیسریا

اهداف فصل

دانشجویان با مطالعه این فصل قادر خواهند بود:

- در مورد خصوصیات ساختاری و کشت نیسریاها توضیح دهند.
- اعضای جنس نیسریا را نام ببرند.
- عوامل بیماریزایی نیسریاها را شرح دهند.
- پاتوژنز و بیماریهای ناشی از نیسریاها مختلف را شرح دهند.
- روشهای تشخیص، درمان و پیشگیری عفونتهای نیسریایی را توضیح دهند.

نیسریا

جنس نیسریا به افتخار پزشک آلمانی (نیسر) نام‌گذاری شده است. این جنس شامل ۱۰ گونه می‌باشد که دو گونه یعنی *نیسریا گونوره‌آ* و *نیسریا مننژیتیدیس* برای انسان بیماری‌زا می باشند. بقیه گونه‌ها معمولاً روی سطوح موکوسی اوروفارنکس، نازوفارنکس و غشاهای دستگاه ادراری – تناسلی ساکن هستند (جدول۱–۸). گونه‌های این جنس به صورت کوکسی گرم منفی هوازی بوده که به صورت دوتایی و شبیه دانه‌های قهوه در کنار هم قرار گرفته‌اند. این باکتری‌ها غیرمتحرک و فاقد اسپور هستند. تمام گونه‌ها اکسیداز مثبت بوده و آنزیم کاتالاز تولید می‌کنند. تولید اسید از کربوهیدرات به طریق اکسیداسیون است نه تخمیر. تنها دو گونه *گونوره‌آ* و *مننژیتیدیس* برای انسان بیماری‌زا هستند و بقیه گونه‌ها ویرولانس کمتری داشته و عموماً در بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی و کسانی که دارای مشکلات جسمی هستند بیماری‌زا می‌باشند. *ایکنلا کورودنس* و *کینگلا کینگا* در اوروفارنکس انسان کلنیزه شده و پاتوژن فرصت‌طلب می باشند.

جدول ۱–۸ نیسریا های مهم

ارگانیسم	تاریخچه پیدایش
نیسریا	به افتخار پزشک آلمانی آلبرت نیسر، که ارتباط این باکتری را با بیماری گنوره‌آ توصیف نمود.
نیسریا گونوره‌آ	اشاره به بیماری گنوره (سوزاک)
نیسریا مننژیتیدیس	عامل التهاب مننژ
ایکنلا	به افتخار کاشف آن م. ایکن
ایکنلا کورودنس	کلنی‌های این باکتری آگار را از بین می برند.
کینگلا	به افتخار باکتریولوژیست امریکایی الیزابت کینگ

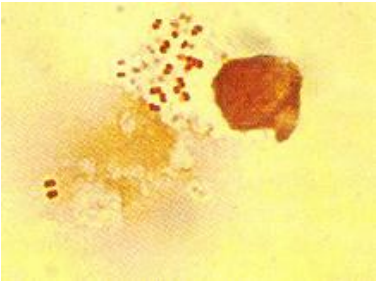
نیسریا گونوره‌آ و نیسریا مننژیتیدیس

بیماری ناشی از نیسریا گونوره‌آ در اغلب کشورهای جهان شناخته شده است و علی رغم در مان آنتی بیوتیکی هنوز یکی از مهمترین بیماریهایی است که از طریق تماس جنسی منتقل می شود.

لایه ای اطراف نیسریا مننژیتیدیس را پوشانیده است که همان کپسول پلی ساکاریدی است. باکتری‌ها به صورت گرم منفی، دیپلوکوک و دارای کپسول پلی‌ساکاریدی هستند که عموماً در ناحیه نازوفارنکس افراد سالم کلنیزه می‌شوند. این باکتری دومین عامل مولد مننژیت در افراد بالغ می‌باشد. پیشرفت سریع بیماری در مبتلایان به مننژیت، موجب ترس و وحشت زیادی در آنها می‌شود که از این لحاظ قابل مقایسه با سایر بیماری‌ها نیستد.

فیزیولوژی و ساختار

گونه‌های نیسریا کوکسی گرم منفی و هوازی می‌باشند و دیپلوکوک ها به شکل دانه‌های قهوه در کنار هم قرار می‌گیرند (شکل ۱-۸). این باکتری ها فاقد تحرک و اندوسپور می‌باشند. اکسیداز و کاتالاز مثبت هستند. از اکسیداسیون قندها (نه تخمیر) اسید ایجاد می‌نمایند. نیسریا گونوره آ از اکسیداسیون گلوکز اسید ایجاد می نماید ولی نیسریا مننژیتیدیس باعث اکسیداسیون گلوکز و مالتوز می‌گردد. اکسیداسیون قندها ویژگی مهمی برای تفکیک گونه‌های بیماری‌زا می‌باشد.



شکل ۱-۸ نیسریا گنورهآ در ترشح مجرای ادراری. باکتری به صورت دیپلوکوک است.

نیسریا گونورهآ ارگانیسمی سخت رشد و مشکل‌پسند است که جهت رشد محیط‌های غنی شده نیاز دارد. خشکی محیط و وجود اسیدهای چرب، بر روی رشد آنها اثر منفی دارد. برای رفع این معضل و برای خنثی کردن اثر اسیدهای چرب، از محلول نشاسته در محیط کشت استفاده می‌کنند. دمای مطلوب رشد ارگانیسم ۳۵ تا ۳۷ درجه بوده و در دماهای پایین قادر به رشد نمی‌باشد. رطوبت نسبی همراه با گاز CO_2 از دیگر نیازمندی‌های رشد این باکتری است. این خصوصیات یعنی دیر رشد بودن و مشکل‌پسند بودن آن باعث سختی در جداسازی ارگانیسم از نمونه‌های کلینیکی شده است. از این رو به دلیل عدم شناخت به موقع ارگانیسم، باکتری به آسانی از فردی به فرد دیگر منتقل می‌شود.

از نظر ساختمانی باکتری شبیه گرم منفی‌هاست و دارای یک لایه نازک پپتیدوگلیکان است که بین لایه سیتوپلاسمی داخلی و غشای بیرونی واقع شده است. در سطح خارجی آن برخلاف نیسریا مننژیتیدیس کپسول کربوهیدراتی وجود ندارد. سطح خارجی نیسریا گونورهآ دارای یک شارژ منفی شبیه کپسول است. باکتریهایی که از نمونه های کلینیکی تازه جدا می شوند دارای پیلی هستند که از غشای سیتوپلاسمی منشاء گرفته و از میان غشای خارجی عبور می کند. ترکیب اصلی پیلی، پروتئینی به نام *پیلین* است. بیان پیلی در ارتباط با بیماریزایی است زیرا از یک طرف باعث اتصال به سلولهای اپیتلیال غیر مژکدار می شود و از طرف دیگر باعث مقاومت به کشته شدن توسط نوتروفیلها می گردد.

مهم‌ترین علت عدم ایجاد ایمنی دائمی و بروز عفونت‌های مجدد در مبتلایان به نیسریا گونورهآ در نتیجه عملکرد نواحی آنتی‌ژنیک کاملاً متغیر در پروتئین پیلین است که موجب تغییرات فازی در بیان پروتئین پیلین می گردد که همین خاصیت تهیه واکسن موثر را با دشواری مواجه می کند. از پروتئین مهم غشای خارجی ارگانیسم می‌توان به *پروتئین por* اشاره کرد. این پروتئین از نوع پروتئینهای پورین بوده و باعث ایجاد سوراخ یا کانال در غشای خارجی می‌شوند. دو دسته از پروتئین‌های *por* به نام *por A* و *por B* وجود دارد که هر کدام از آنها دارای خاصیت آنتی‌ژنی متغیر می‌باشد. سوش‌های دارای *por A* نسبت به خاصیت

کشندگی سرم مقاومت داشته و بنابراین این سوش‌ها بیشتر در ارتباط با بیماری‌های منتشر هستند. از تغییرات آنتی ژنیک پروتئینهای *por* برای سروتایپ کردن باکتری استفاده می‌کنند. دسته دیگر پروتئین‌های غشایی به نام پروتئین *opa* (پروتئین عامل مات شدن یا پروتئین *II*) واسطه اتصال میکروب به سلول اپیتلیال هستند. بیان این پروتئین‌ها باعث ایجاد کلنی‌های کدر در محیط کشت می‌شود. بنابراین نقش اصلی این پروتئین‌ها در اتصال به سلولهای مختلف می‌باشد.

گروه سوم از *پروتئین‌ها Rmp*[1] نام دارند که به آن پروتئین *III* نیز می‌گویند. این پروتئین در اثر احیاء تغییر می‌کند. پروتئین‌های مذکور محرک تولید آنتی‌بادیهای است که خاصیت باکتری‌کشی سرم علیه نیسریا گونورهآ را مهار می‌کنند.

آهن از ترکیبات لازم جهت رشد و متابولیسم نیسریا گونورهآ و نیسریا مننژیتیدیس است. سه گروه از پروتئین‌های غشاء خارجی شناخته شده‌اند که موجب کسب آهن از ترانسفرین، لاکتوفرین و هموگلوبین می‌شوند. پروتئین دیگر غشای خارجی لیپوالیگوساکارید نام داردکه دارای خاصیت اندوتوکسینی است؛ ولی لیپوالیگوساکارید نیسریا گونورهآ برخلاف آنتی‌ژن *O* موجود در لیپوپلی‌ساکارید باکتری‌های گرم منفی به علت فقدان زنجیره‌های جانبی بلند آنتی‌ژن*O*، فعالیت و تنوع آنتی‌ژنی زیادی ندارد. از دیگر پروتئین‌های این میکروارگانیسم IgA_1 پروتئاز است که IgA_1 را تجزیه و غیرفعال می‌کند و بالاخره بتالاکتامازها که باعث تجزیه حلقه بتالاکتام پنی‌سیلین‌ها می‌شوند (جدول ۲-۸).

نیسریا مننژیتیدیس اکسیداز مثبت بوده و به علت ایجاد اسید از گلوکز و مالتوز با دیگر نیسریاها اختلاف دارد. اما نمی‌تواند سوکروز یا لاکتوز را تخمیر نماید. نیسریا مننژیتیدیس به سروگروپها و سروتایپهایی تقسیم بندی می شود. ۱۳گروه سرمی براساس اختلاف آنتی‌ژنی در ساختمانی کپسول پلی‌ساکاریدی شناسایی شده‌اند. گروه‌های سرمی *A*، *B*، *C*، *W135*، *X*، *Y* اغلب در ارتباط با بیماریهای مننگوککی هستند.

تقسیم‌بندی در سطح سروتایپ براساس اختلاف در پروتئین‌های غشای بیرونی و ترکیبات الیگوساکاریدی در *LOS* است. سروتایپینگ باکتری در تقسیم بندیهای اپیدمیولوژیک و شناسایی نژادهای بیماریزا کاربرد دارد. هرچند امروزه در مواقع اپیدمیولوژی از روش‌های مولکولی مانند الکتروفورز آنزیمی چندکانونی، انگشت‌نگاری *DNA* *بجای روشهای سرولوژیک* استفاده می‌کنند. تمام مننگوککهای گروه *A* دارای یک پروتئین غشای خارجی مشترک هستند و تنها یک سروتایپ دارند ولی نیسریاهای گروه *B* و *C* شامل چندین سروتایپ هستند.

جدول ۲-۸ فاکتورهای ویرولانس نیسریا گونورهآ

فاکتورهای ویرولانس	اثرات بیولوژیک
پیلین	پروتئینی که واسطه اتصال اولیه به سلول‌های بدون مژه انسانی (مانند اپیتلیوم واژن، لوله فالوپ، حفره دهانی) است، تداخل با کشتار نوتروفیلی
پروتئین *Por* (پروتئین *I*)	پروتئین پورین که موجب افزایش بقاء داخل سلولی باکتری با ممانعت از فیوژن (ترکیب) فاگولیزوزوم می‌شود.
پروتئین *Opa* (پروتئین *II*)	پروتئین عامل کدورت و واسطه اتصال محکم به سلول‌های یوکاریوتی
پروتئین *Rmp* (پروتئین *III*)	پروتئین قابل تغییر، حفاظت سایر آنتی‌ژن‌های سطحی (مانند پروتئین *por* و *LOS*) در برابر آنتی‌بادی‌های باکتری‌کش
پروتئین‌های متصل شونده به ترانسفرین	واسطه کسب آهن برای متابولیسم باکتری
پروتئین‌های متصل شونده به لاکتوفرین	واسطه کسب آهن برای متابولیسم باکتری
پروتئین‌های متصل شونده به هموگلوبین	واسطه کسب آهن برای متابولیسم باکتری

۱ - *Reduction Modifiable protein*

LOS	لیپوالیگوساکارید دارای خاصیت اندوتوکسین
IgA_1 پروتئاز	تخریب ایمونوگلوبیون IgA_1 (با نقش نامعلوم ویرولانس)
بتالاکتاماز	هیدرولیز حلقه بتالاکتام در پنی‌سیلین

پاتوژنز و ایمنی

گنوکوک به سلول‌های مخاطی متصل شده و پس از ورود شروع به تکثیر می‌نماید. پس از این مرحله با عبور از سلول‌های مذکور به فضای زیر اپیتلیال وارد شده و به این ترتیب باعث استقرار عفونت می‌شود. پیلی مهم‌ترین عامل شروع اتصال به سلول میزبان است. سلول‌های فاقد پیلی غیر بیماریزا هستند. پس از اتصال با کمک پیلی، پروتئین *opa* با یک اتصال محکم به سطح سلول میزبان باعث مهاجرت و حرکت باکتری به داخل سلول اپیتلیال می‌شود. برخی از محققین معتقدند که پروتئین *por* از باکتری فاگوسیت شده حمایت می‌کند زیرا مانع از ترکیب فاگوزوم با لیزوزوم می‌شود. لیپوالیگوساکارید *Los* در گنوکوک موجب تحریک پاسخ‌های التهابی شده و در نتیجه موجب رهایی *TNF-α* می‌گردد که این عامل باعث بروز اکثر علایم سوزاک است.

IgG_3 آنتی‌بادی غالب در عفونت گنوکوکی است. پاسخ آنتی‌بادی در برابر *por* بسیار پایین است ولی آنتی‌بادی تولید شده علیه *Los*، پیلی و *opa* براحتی قابل شناسایی است. آنتی‌بادی علیه *LOS* موجب فعال شدن کمپلمان و رهایی *C5a* می‌گردد که این عامل خود موجب بروز اثرات کموتاکسی و جلب نوتروفیل‌ها به محل عفونت می‌شود. آنتی‌بادیهای *IgG* و *IgA* برعلیه *Rmp* تولید می شود. افرادی که دارای نقص و کاهش اجزای سیستم کمپلمان هستند در برابر بیماری‌های سیستمیک ناشی از گنوکوک حساس هستند.

استقرار باکتری نیسریا مننژیتیدیس در افراد در معرض تماس با باکتری به عوامل زیر بستگی دارد: ۱- توانایی باکتری جهت کلنیزاسیون در نازوفارنکس (به واسطه پیلی)، ۲- وجود آنتی‌بادی اختصاصی علیه سروتایپ وگروه سرمی، ۳- انتشار سیستمیک به واسطه کپسول،۴- اثرات سمی (به واسطه *LOS* اندوتوکسین).

آزمایشات بافت‌شناسی ناحیه نازوفارنکس نشان دهنده این موضوع است که گیرنده‌های کاملاً اختصاصی برای اتصال پیلی باکتری به سلول‌های استوانه‌ای بدون مژه نازوفارنکس وجود دارد. مننژیت ناشی از نیسریاها در غیاب آنتی‌بادی‌های مؤثر علیه پلی‌ساکارید کپسول و دیگر آنتی‌ژن‌های باکتریایی بروز می‌کند. نوزادان در ابتدای زندگی به علت وجود آنتی‌بادی‌های مادری نسبت به بیماری مصونیت دارند، ولی پس از گذشت ۶ ماه این آنتی‌بادی‌ها کاهش می‌یابند. بهمین دلیل شیوع بیماری در کودکان بالای ۲ سال بیشتر است. سیستم ایمنی در اثر تماس با باکتری‌های مشابه که دارای واکنش متقاطع با آنتی‌بادی‌های نیسریا هستند، تحریک می‌شود (مهم‌ترین آنها آنتی‌ژن *K1* اشریشیاکلی است که با کپسول پلی‌ساکاریدی گروه *B* واکنش متقاطع نشان می‌دهد). فعالیت باکتری‌کشی مناسب در حضور کمپلمان و اجزای آن افزایش می‌یابد. به همین دلیل بیمارانی که دارای نقص سیستم کمپلمان خصوصاً *C5*، *C6*، *C7* و *C8* هستند ۶۰۰۰ بار بیشتر در معرض خطر ابتلا به مننژیت نیسریایی قرار دارند. در ضمن ایمنی اولیه با واسطه پاسخ ایمنی همورال و پاسخ لنفوسیتی به آنتی‌ژن‌های مننژیت باکتریایی، در بیماران مبتلا به فرم حاد بیماری کاهش چشمگیری دارد.

مننگوکوک همانند گنوکوک قادر به رشد داخل سلولی و داخل فاگوسیتی است و می‌تواند به فضاهای زیر اپیتلیال مهاجرت نماید. خواص آنتی فاگوسیتی کپسول پلی ساکاریدی باکتری را از تخریب توسط فاگوسیتها محافظت می کند. عوارض *LOS* موجود در غشای بیرونی منجر به انتشار عروقی عفونت‌های مننگوکوکی می‌شود (صدمه به سلول اندوتلیال، تورم دیواره عروق، ترومبوسیتوز، انعقاد درون رگی منتشر). ضمناً باکتری عناصر و ترکیبات غشایی فراوانی را تولید می‌کند که می‌توانند وارد فضای بین سلولی شده و به همراه اندوتوکسین حاصل از باکتری موجب واکنش‌های شدید اندوتوکسیک در بیماران مبتلا به مننژیت گردد.

اپیدمیولوژی

سوزاک بیماری خاص انسان‌هاست که مخزن غیرانسانی برای آن شناخته نشده است. نسبت و میزان عفونت در زنان و مردان برابر است. مهم‌ترین راه انتقال بیماری از راه تماس جنسی است. خطر ابتلا به عفونت در زنان با یک بار تماس با مرد آلوده ۵۰ درصد است و این خطر در مردان برای یک بار تماس با زن آلوده در حدود ۲۰ درصد می‌باشد. خطر ابتلا به عفونت در اشخاصی که با افراد گوناگون تماس جنسی دارند بیشتر می‌شود.

مهم‌ترین مخزن بیماری افراد ظاهراً سالم و بدون علامت هستند. ناقلین بدون علامت در زنان بیشتر از مردان هستند. بیشتر از نیمی از زنان آلوده فاقد علایم بالینی بوده یا علایم خفیفی دارند. در صورتی که بیشتر مردان مبتلا علایم اولیه بیماری را بروز می‌دهند. علایم بیماری پس از چند هفته در بیماران درمان نشده ظاهر می‌شود و به همین دلیل در طی این مدت ناقلین بدون علایم بیماری، تعدادشان افزایش می‌یابد.

بیماری مننژیت خاص انسان است و به صورت اندمیک در نقاط مختلفی بروز می‌کند و به طور اپیدمی در کشورهای پیشرفته و توسعه یافته هم ظاهر می‌شود. شیوع اپیدمیک بیماری در جمعیت‌های با ایمنی طبیعی و دست نخورده و جمعیت‌هایی که کمتر در معرض بیماری بوده‌اند در اثر بروز گونه‌های ویرولان جدید پیش می‌آید. پاندمی در طی جنگ جهانی در کشورهای فقیر مشاهده شده است. از میان ۲۳ گروه سرمی، گروه‌های سرمی *A*، *B*، *C*، *Y* و *W135* عامل اکثر عفونت‌ها هستند. در اروپا و آمریکا، گروه سرمی *B*، *C* و *Y* و در کشورهای در حال توسعه گروه سرمی *A* و *W135* غالباً عامل مننژیت یا مننگوکوکسمی است .

گروه سرمی *Y* و *W135* در ارتباط با پنومونی مننگوککی هستند. انتقال بیماری از طریق قطرات تنفسی و بیشتر در فضاهای مسدود و جاهایی که مردم در تماس بیشتری با هم هستند صورت می‌گیرد. خانواده‌های پرجمعیت که در یک محل زندگی می‌کنند، سربازانی که در آسایشگاه‌های نظامی به سر می‌برند، بچه‌های مدرسه‌رو و کارمندان بیمارستان از جمله افرادی هستند که در محیط‌های بسته قرار داشته و در تماس مستقیم با ترشحات تنفسی افراد آلوده قرار دارند و به همین دلیل خطر ابتلا به بیماری در این افراد بیشتر است. مطالعه بر روی ناقلین بدون علامت، نشان دهنده طیف وسیعی از شیوع بیماری (کمتر از ۱ درصد تا ۴۰ درصد) می‌باشد. ناقلین دهانی و نازوفارنکس در بین بچه‌های دبستانی و نوجوانان درصد بیشتری دارد. تغییرات فصلی ارتباط چندانی با شیوع بیماری ندارد، حتی اگر در ماه‌های سرد و خشک سال، بیماری شایع شود ارتباطی میان فصل و تغییرات آن با بیماری و شیوع آن مشاهده نشده است. شیوع اندمی بیماری در بچه‌های کمتر از ۵ سال به ویژه نوزادان بیشتر است. افراد مسن، سربازان و زندانیان در طول اپیدمی نسبت به عفونت مستعدتر هستند.

نیسریا گونوره‌آ

بیماری‌های بالینی

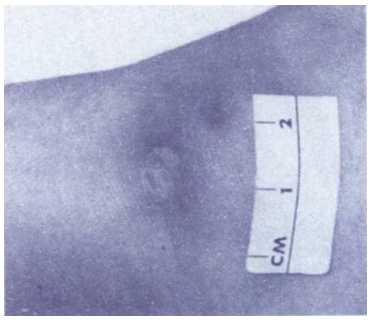
سوزاک

اورتریت اولین علامت بالینی بارز در مردان است. ترشحات چرکی در مجرای ادراری و سوزش هنگام دفع ادرار ۲ تا ۵ روز پس از ابتلا به بیماری بروز می‌کند (شکل ۲–۸). دوره کمون ۲ تا ۵ روز می‌باشد. پس از طی دوره کمون در ۹۵ درصد از مردان مبتلا، علایم حاد بیماری بروز می‌کند. علایم دیگر در مردان شامل اپیدیدیمیت، پروستاتیت، آبسه و زخم اطراف مجرای ادراری می‌باشد. سرویکس در زنان اولین ناحیه‌ای است که دچار عفونت ناشی از گونوکوک می‌شود. باکتری تنها قادر به آلوده کردن سلول‌های اپیتلیال استوانه‌ای اندومتر است و قادر به آلوده کردن سلول‌های اپیتلیال سنگفرش سطح واژن نمی‌باشد. علایم بالینی سوزاک در زنان به صورت ترشحات واژن، سوزش ادرار و دردهای شکمی است. عفونت و التهاب لوله‌های فالوپ، فیبروز، انسداد لوله‌های رحمی و التهاب لگن در ۱۰ تا ۲۰ درصد از زنان مبتلا بروز می‌نماید.

شکل ۲-۸ ترشحات چرکی در بیمار مبتلا به اورتریت

گنوکوکسمی

عفونت‌های منتشر شامل سپتی‌سمی، عفونت پوست و مفصل در ۱ تا ۳ درصد از زنان مبتلا ظاهر می‌شود. این علایم در مردان با درصد کمتری بروز می‌نماید. نسبت بالای عفونت منتشر در زنان به علت عفونت‌های بدون علامت و درمان نشده آنها است. علایم بالینی عفونت‌های منتشر شامل تب، آرتریت مهاجر، آرتریت چرکی در مچ دست، زانوها و مچ پا، با راش‌های پوسچولی در زمینه اریتماتوز در قسمت‌های انتهایی بدن، آتریت چرکی در بالغین و عدم بروز راش در قسمت‌های فوقانی بدن مانند تنه و سر در بیماران (شکل ۳-۸).



شکل ۳-۸ ضایعه پوستی در عفونت گونورهآ منتشر

سایر بیماری‌های مربوط به نیسریا گونورهآ

سایر بیماری‌های مرتبط با نیسریا گونورهآ عبارتند از: پری‌هپاتیت (سندروم فیتز ـ هوگ ـ کرتیس[1])، التهاب چرکی ملتحمه (شکل ۴-۸) خصوصاً در نوزادان هنگام عبور از کانال زایمان یا افتالمیای نوزادان[2]، سوزاک رکتوم در مردان هم‌جنس‌باز و فارنژیت می‌باشد.

شکل۴-۸ افتالمیا نوزادی ناشی از گونوکوک

1 - *Fitz-Hugh-curtis Syndrome*
2 - *Ophthalmia meonatorum*

نیسریا مننژیتیدیس

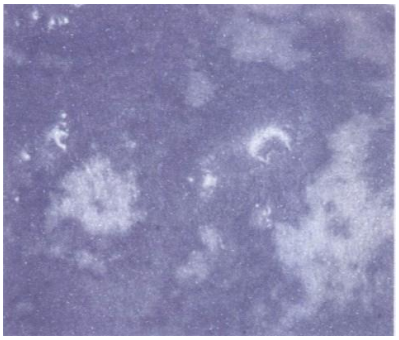
بیماری‌های بالینی

مننژیت

بیماری به طور ناگهانی و با علایمی از قبیل سردرد، تب و علایم مننژیت ظاهر می‌شود. در بچه‌های کم سن و سال در برخی مواقع علایمی به صورت غیراختصاصی و معمولاً همراه با تب و استفراغ بروز می‌کند. در افراد درمان نشده، مرگ و میر در حدود ۱۰۰ درصد بوده و در افرادی که در زمان مناسب و با آنتی‌بیوتیک مناسب درمان شوند این میزان به ۱۰ درصد می‌رسد. وقوع عوارض عصبی نادر است ولی به هر حال در برخی مواقع کاهش شنوایی و آرتریت ناشی از باکتری گزارش گردیده است.

مننگوکوکسی

سپتی‌سمی با مننژیت و یا بدون مننژیت تهدیدی جدی و خطرناک است. ترومبوز رگ‌های کوچک خونی و درگیری سایر اندام‌ها از خصوصیت بالینی بیماری است. زخم‌های پوستی به صورت پتشیای کوچک اغلب در تنه و اندام‌های تحتانی بروز می‌کند که در برخی مواقع به هم پیوسته و ایجاد زخم‌های هموراژیک وسیع می‌نماید (شکل ۵-۸). انعقاد درون‌رگی منتشر همراه با شوک و تخریب دوطرفه غدد آدرنال (سندروم واتر هوس فردریشن[1]) نیز مشاهده می‌شود. سپتی‌سمی در برخی مواقع روزها و هفته‌ها ادامه یافته و در این مدت علایم عفونت به صورت تب با درجه حرارت کم، آرتریت و زخم‌های پوستی به صورت پتشی بروز می‌کند. در این حالت پاسخ به آنتی‌بیوتیک‌ها مناسب است.



شکل ۵-۸ ضایعات پوستی در بیماران مبتلا به مننگوکوکسمی،ضایعات پتیشیال به هم پیوسته بوده و تاول هموراژیک را تشکیل می‌دهند.

سایر سندروم‌های نیسریا مننژیتیدیس

از سایر عفونت‌های ایجاد شده می‌توان به پنومونی، آرتریت و اورتریت اشاره کرد. علایم پنومونی ناشی از عفونت‌های دستگاه تنفسی زودتر از سایر علایم بروز می‌کند. علائمی از قبیل سرفه، درد قفسه سینه، تب و احساس سردی نیز مشاهده می‌شود. در بیماران مستعد، فارنژیت هم گزارش شده است. ضمناً پیش‌آگهی در بیماران مبتلا به پنومومی مننگوکوکی خوب است.

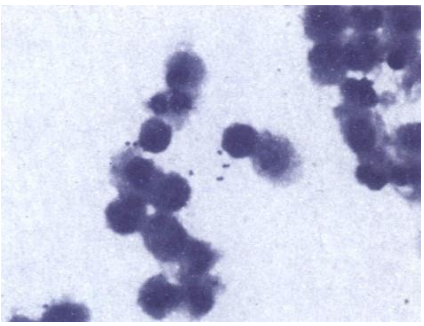
1 - *Waterhouse friderichsen syndrome*

تشخیص آزمایشگاهی

میکروسکوپی

در تشخیص سوزاک در مردان، رنگ‌آمیزی گرم در حدود ۹۰درصد حساسیت و ۹۸درصد اختصاصیت دارد (شکل ۱-۸). این حساسیت در مردان بدون علامت بالینی در حدود ۶۰ درصد یا کمتر از این مقدار است. اما در تعیین التهاب گردن رحم در زنان بدون علامت یا دارای علامت بالینی، رنگ‌آمیزی گرم ارتباط صددرصد با سوزاک ندارد و باید نتایج مثبت میکروسکوپی (دیپلوکوک‌های گرم منفی) با روش‌های دیگر مانند کشت تأیید شود. بنابراین نتیجه رنگ‌آمیزی گرم در زنان و مردان دارای ترشحات مجرای اداری قابل قبول است ولی در زنان و مردان بدون علامت اگر نتیجه رنگ‌آمیزی گرم منفی باشد باید نتایج کار با انجام کشت از ترشحات تأیید شود. از رنگ‌آمیزی گرم در تشخیص سریع آرتریت چرکی هم استفاده می‌شود اما در تعیین بیماران مبتلا به سوزاک از ترشحات و زخم‌های پوستی، عفونت‌های مقعدی یا فارنژیت رنگ‌آمیزی گرم حساسیت زیادی ندارد. نیسریاهای غیربیماری‌زا در اوروفارنکس و باکتری‌های مشابه آنها در دستگاه گوارش در برخی مواقع با نیسریا گونوره‌آ اشتباه می‌شوند.

نیسریا مننژیتیدیس درمایع مغزی نخاعی (*CSF*) در بیمار مبتلا به مننژیت به راحتی دیده می‌شود (شکل۶-۸) مگر اینکه فرد درمان آنتی‌بیوتیکی را شروع کرده باشد. در اکثر بیماران با باکتریمی ناشی از سایر ارگانیسم‌ها میزان ارگانیسم در خون بسیار کم است و رنگ‌آمیزی گرم ارزشی ندارد. در بیماران مبتلا به مننگوک میزان ارگانیسم در خون بسیار زیاد است و با رنگ‌آمیزی از خون محیطی ارگانیسم‌ها قابل رؤیت می‌باشند.



شکل ۶-۸ رنگ‌آمیزی گرم مایع مغزی ـ نخاعی که نیسریا مننژیتیدیس را نشان می‌دهد.

کشت

در هنگام نمونه‌گیری و مراحل آن از جمله جمع‌آوری نمونه باید دقت کافی کرد. نیسریا گونوره‌آ به راحتی از نمونه‌های دستگاه تناسلی قابل جداسازی است. از آنجایی که ارگانیسم‌های غیربیماری‌زا به طور طبیعی در سطوح مخاطی دستگاه تناسلی، مقعد و حلق زندگی می‌کنند؛ بهمین علت باید جهت جداسازی ارگانیسم از نواحی مذکور از محیط‌های انتخابی و غیرانتخابی استفاده شود. مهم‌ترین محیط کشت انتخابی جهت جداسازی ارگانیسم محیط تغییریافته تایرمارتین و محیط شکلات آگار می‌باشد.

محیط انتخابی از رشد بسیاری از ارگانیسم‌های فلور طبیعی جلوگیری می‌کند. به علت حساسیت برخی گونه‌های نیسریا گونوره‌آ به ونکومایسین موجود در محیط انتخابی باید از محیط غیرانتخابی شکلات آگار هم استفاده شود. به علت وجود اسیدهای چرب، یون‌های فلزی و نیز پپتون موجود در محیط‌های متداول آزمایشگاهی (نوترین آگار، بلادآگار) که باعث عدم رشد برخی گونه‌های نیسریا می‌شود استفاده از این محیط‌ها جهت شناسایی ارگانیسم مناسب نیست.

لازم به ذکر است که گنوکوک در محیط‌های خشک و بدون رطوبت و نیز در شرایط دمای پایین از بین خواهد رفت. به همین علت در هنگام انکوباسیون باید محیط نگهداری کشت باکتری دارای رطوبت نسبی بوده و نیز باید در هنگام جمع‌آوری یا انتقال آزمایشگاه از سرد شدن محیط خودداری نمود. به علت این که دهانه گردن رحم عمده‌ترین ناحیه ایجاد عفونت در زنان می‌باشد، برای تهیه نمونه از ناحیه مذکور باید دقت نمود.

نمونه‌های سواب مقعدی در زنان با شرکای جنسی متعدد و زنان همجنس‌باز که فاقد علایم بالینی هستند دارای ارزش است. کشت خون فقط در هفته اول عفونت در مبتلایان به بیماری منتشر، ناشی از گنوکوک مثبت خواهد شد. در نمونه حاصل از مفصل مبتلا به آرتریت پیشرفته نتیجه کشت به احتمال زیاد مثبت خواهد شد. نتایج کشت نمونه‌های پوستی عموماً اهمیت ندارند.

اگرچه نیسریا مننژیتیدیس به مقدار زیاد در خون، *CSF* و خلط وجود دارد ولی به دلیل وجود فاکتورهای سمی در محیط‌های کشت و ضدانعقاد موجود در کشت خون باکتری مهار می‌شود. در هنگام کار با نمونه خون و *CSF* باید دقت کرد زیرا باکتری‌های جداشده در بیماری‌های منتشر بسیار بیماری‌زا هستند و می‌توانند برای پرسنل آزمایشگاه خطرساز باشند.

سایر روشها

پروب‌های تجاری مخصوصی برای اسیدنوکلئیک نیسریا گونوره‌آ ساخته شده است که به وسیله آنها می‌توان مستقیماً جهت شناسایی ارگانیسم از نمونه‌های کلینیکی استفاده کرد. این تست‌ها علاوه بر حساسیت و اختصاصیت کافی از سرعت بالایی هم برخوردار هستند (در بعضی موارد در عرض ۴ ساعت شناسایی صورت می‌گیرد). در برخی آزمایشگاه‌ها به جای انجام کشت از روش‌های ژنتیکی و مولکولی برای شناسایی استفاده می‌کنند. این روش‌ها هم اکنون برای نیسریا گونوره‌آ و کلامیدیاها قابل انجام است. مشکل اصلی این روش آن است که از آن نمی‌توان برای بررسی مقاومت آنتی‌بیوتیکی پاتوژن‌های شناخته شده استفاده کرد.

روش‌های تجارتی برای شناسایی نیسریا مننژیتیدیس شامل شناسایی آنتی‌ژن‌های کپسولی در *CSF* و خون و ادرار (در صورت ترشح آنتی‌ژن‌ها) است که در گذشته بسیار مورد استفاده قرار می‌گرفت ولی به دلیل این که این تست از رنگ‌آمیزی گرم حساسیت کمتری دارند و نتایج مثبت کاذب زیادی مخصوصاً در نمونه ادرار دارند، امروزه کمتر استفاده می‌شود. تستهای بیوشیمیایی نیز در افتراق انواع گونه های این جنس کاربرد دارند.

درمان، پیشگیری و کنترل

پنی‌سیلین مدت‌هاست که دیگر انتخاب اول در درمان سوزاک محسوب نمی‌شود. تولید آنزیم بتالاکتاماز در باکتری به صورت گسترده در تمام نقاط دنیا گزارش شده است. علت اصلی مقاومت وجود ژن‌های مقاومت دارویی است که توسط پلاسمید کد می‌شوند. عامل مهم دیگر مقاومت که تحت کنترل ژن‌های کروموزومی است محدود به پنی‌سیلین نبوده بلکه تتراسایکلین، اریترومایسین و آمینوگلیکوزیدها را شامل می‌شود. مقاومت مذکور در اثر بروز تغییراتی در غشاء و سطح خارجی باکتری می‌باشد که در نتیجه از ورود و نفوذ آنتی‌بیوتیک به داخل باکتری جلوگیری می‌شود. به تازگی مواردی از مقاومت دارویی در برابر فلوروکینولون‌ها (مانند سیپروفلوکساسین) از آفریقا، جنوب شرقی آسیا، استرالیا و برخی مناطق آمریکا گزارش شده است.

طبق پیشنهاد *CDC* جهت درمان اولیه در گونوره‌آی غیرمنتشر از سفتریاکسون، سفی‌کسیم، سیپروفلوکساسین یا لووفلوکساسین استفاده می‌شود. در صورت عفونت هم‌زمان با کلامیدیا می‌توان از سایر عوامل مانند داکسی سیکلین، آزیترومایسین هم به صورت مکمل دارویی استفاده نمود.

تا به حال واکسن کاملاً مؤثر علیه آن شناخته نشده است. گفته می‌شود آنتی‌بادی علیه پیلی، *por* و *LOS* تا حدودی مؤثر است. از مشکلات در عدم موفقیت راه‌های پیشگیری مبتلایان به سوزاک، افزایش عفونت‌های پیچیده در بین افراد بی‌بند و بار است. البته نباید تنوع آنتی‌ژنی در سطح غشای خارجی نیسریا و گونه‌های مختلف آن را از نظر دور داشت.

پروتئین‌های پیلی یکی از عوامل مؤثر در مصونیت است. این پروتئین بیشتر در مورد نوزادان مبتلا به سوزاک چشمی اهمیت دارد. امروزه، محلول ۱ درصد نیترات نقره، تتراسایکلین ۱ درصد و اریترومایسین ۰/۵ درصد در چشم نوزادان به صورت رایج استفاده می‌شود. استفاده از پنی‌سیلین جهت حفاظت در برابر بیماری‌های جنسی و به عنوان پیشگیری یک روش غیرمؤثر است.

مهمترین عوامل مؤثر در جلوگیری و پیشگیری از اپیدمی ناشی از این ارگانیسم به این شرح است: افزایش سطح معلومات و اطلاعات افراد جامعه، شناسایی افراد بی‌بند و بار جنسی و درمان آنها، استفاده از وسایل محافظ جنسی در هنگام تماس جنسی، پیگیری جدی بیماران سوزاکی و انجام آموزش‌های عمومی. لازم به ذکر است که عفونت‌های مزمن ناشی از این ارگانیسم می‌تواند منجر به عفونت‌های بدون علامت و پایدار گشته که در این صورت فرد به مخزن بیماری تبدیل شده و همین امر موجب افزایش شیوع بیماری می‌گردد.

درمان مناسب دارویی و تدابیر محافظتی برای بیماران مبتلا به مننژیت علاوه بر کاهش علایم بیماری از میزان مرگ و میر ناشی از آن هم خواهد کاست. سولفونامیدها به عنوان خط اول درمان بیماری هستند ولی امروزه به علت افزایش مقاومت میکروبی از اثرات آن کاسته شده است. عمده‌ترین انتخاب دارویی پنی‌سیلین است که مقاومت در برابر آن رو به افزایش می‌باشد. به تازگی مقاومت در برابر کلرامفنیکل و ریفامپین هم گزارش شده است. به همین دلیل نمونه‌های جدا شده از بیمارانی که نسبت به درمان تجربی پاسخ مناسبی نمی‌دهند باید از نظر استفاده از آنتی‌بیوتیک مؤثر و جهت بررسی مقاومت دارویی مورد ارزیابی دقیق قرار گیرند.

ریشه‌کنی کامل ناقلین سالم در نیسریا مننژیتیدیس بعید به نظر می‌رسد به همین دلیل کوشش می‌شود که درمان دارویی مناسب در افرادی که در معرض تماس با بیماران قرار دارند صورت گرفته و نیز ایمنی این افراد نسبت به گروههای سرمی مهم و بیماری‌زا افزایش داده شود. هم اکنون از سولفونامیدها برای درمان استفاده نمی‌شود. از پنی‌سیلین برای حذف ناقلین سالم استفاده می‌گردد.

مینوسایکلین و ریفامپین دو داروی مؤثر برای درمان هستند زیرا قادر به ورود به سلول‌های مخاطی بوده و در طی درمان اثرات سمی خود را به مرور علیه باکتری ظاهر می‌سازند. از سولفونامیدها برای درمان افرادی که در معرض سویه‌های حساس قرار دارند استفاده می‌شود. ریفامپین در مواقع مقاومت به سولفونامیدها کاربرد دارد. از واکسن‌های پلی‌والان مؤثر علیه گروه‌های سرمی A، C، Y، $W135$ در بچه‌های بیشتر از ۲ سال استفاده می‌شود و در بچه‌های کمتر از ۲ سال به علت این که پاسخ ایمنی مناسبی علیه آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی کپسول ایجاد نمی‌شود کاربرد ندارد. متأسفانه پلی‌ساکارید LOS گروه سرمی B غیرایمونوژن است و نمی‌تواند باعث بروز پاسخ ایمنی مناسب و مصونیت در افراد شود. برای ایمنی‌زایی علیه گروه سرمی B، برخورد با آنتی‌ژن‌های مشابه و واکنش متقاطع می‌تواند مؤثر باشد. واکسیناسیون با واکسن گروه سرمی A در افرادی که قصد مسافرت به مناطق اندمیک را دارند و نیز بیماران مبتلا به نقص سیستم کمپلمان به عنوان پیشگیری متداول است.

سایر گونه‌های نیسریا

گونه‌های نیسریا مثل *نیسریا سیکا*[۱] و *نیسریا موکوزا*[۲] به صورت کامنسال در اوروفارنکس قرار دارند. این ارگانیسم‌ها از مننژیت، استئومیلیت، اندوکاردیت، برونکوپولمونری، اوتیت حاد و سینوزیت حاد جدا شده‌اند. میزان واقعی عفونت‌های تنفسی ناشی از این ارگانیسم‌ها نامشخص است چرا که اغلب نمونه‌ها با ترشحات دهانی آلوده می‌شوند. نیسریا سیکا و نیسریا موکوزا به پنی‌سیلین حساس هستند. ولی مقاومت کمی به دلیل تغییر در پروتئین‌های اتصالی به پنی‌سیلین ($PBP2$) در این ارگانیسم‌ها مشاهده شده است.

۱ - *Neisseriasicca*
۲ - *Neisseia Musosa*

ایکنلا کورودنس

در اوایل دهه ۱۹۶۰ باسیل‌های گرم منفی، مشکل‌پسند و کوچک توسط کارمندان *CDC* به عنوان اعضای گروه *HB* (به نام بیماری که اولین بار ارگانیسم از آن جدا شده) طبقه‌بندی شد. این ارگانیسم‌ها به زیرگروه *HB-1* (که امروزه ایکنلا کورودنس نامیده می‌شود) و زیرگروه *HB-2* (هموفیلوس آفروفیلوس) و زیرگروه *HB-3* و *HB-4* (اکتینوباسیلوس اکتینومایستم کومیتانس) تقسیم شدند. این ارگانیسم‌ها در اوروفارنکس انسان کلنیزه می‌شوند و می‌توانند باعث اندوکاردیت تحت حاد باکتریایی شوند.

این گروه از باسیل‌های گرم منفی مشکل‌پسند که در ارتباط با اندوکاردیت تحت حاد هستند به نام *HACEK* شناخته شده‌اند (*هموفیلوس آفروفیلوس*، اکتینوباسیلوس *اکتینومایستم*، *کاردیوباکتریوم هومینیس*، *ایکنلا کورودنس* و *کینگلا کینگا*).

ایکنلا کورودنس باسیل گرم منفی، بی‌هوازی اختیاری، بدون اسپور، غیرمتحرک است. توانایی ارگانیسم در ایجاد فرورفتگی و خوردن آگار (به دلیل توانایی در تولید پلی گالاکتورونیک اسید) توسط ایکن (کسی که اولین بار باکتری را مشاهده کرد) نشان داده شد. باکتری به طور طبیعی در دستگاه تنفسی فوقانی است اما به دلیل مشکل‌پسند بودن، جداسازی باکتری دشوار است و نیاز به محیط‌های انتخابی دارد.

به عنوان پاتوژن فرصت‌طلب در افرادی که نقص ایمنی و یا تروما دارند مطرح است. به طور شایع از زخم ناشی از گاز گرفتگی انسان یا جراحات ناشی از ضربه جدا می‌شود. سایر بیماری‌های مرتبط با آن شامل: اندوکاردیت، سینوزیت، آبسه مغزی، مننژیت و آبسه ریوی است. از آنجایی که در عفونت‌های اوروفارنکس مخلوطی از باکتری‌های هوازی و بی‌هوازی وجود دارند، این مجموعه در کشت هم دیده می‌شوند. باکتری مشکل‌پسند، کندرشد است، و نیاز به ۵ تا ۱۰ درصد CO_2 برای رشد دارد. کلنی‌های کوچک ۰/۵ تا۱ میلی‌متری بعد از ۴۸ ساعت انکوباسیون روی بلادآگار یا شکلات آگار دیده می‌شود. خاصیت خورندگی آگار از ویژگی‌های تشخیص باکتری است. اما کمتر از نصف ایزوله‌ها این خصوصیت را نشان می‌دهند. باکتری بویی شبیه سفیدکننده‌ها دارد.

ایکنلا کورودنس به پنی‌سیلین، آمپی‌سیلین، سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف، تتراسایکلین و فلوروکینولون‌ها حساس است. اما به اگزاسیلین، سفالوسپورین نسل اول، کلیندامایسین، اریترومایسین و آمینوگلیکوزید مقاوم است. بنابراین ایکنلا کورودنس به آنتی‌بیوتیک‌هایی که برای درمان عفونت‌های ناشی از گاز گرفتگی بکار می رود مقاوم می باشد.

کینگلا کینگا

کینگلا کینگا کوکوباسیل‌های گرم منفی کوچکی هستند که شبیه نیسریا می‌باشند و در اوروفارنکس انسان کلنیزه شده‌اند. باکتری بی‌هوازی اختیاری و تخمیرکننده قند است و به موادی برای رشد نیاز دارد. کینگلا کینگا عامل آرتریت در کودکان و اندوکاردیت در بزرگسالان در تمام سنین است. از آنجایی که باکتری کندرشد است نیاز به دوره انکوباسیون طولانی ۳ روز یا بیشتر دارد. بسیاری از گونه‌ها به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام که شامل پنی‌سیلین، تتراسایکلین، اریترومایسین، فلوروکینولون‌ها و آمینوگلیکوزیدها حساس هستند.

خلاصه:

خلاصه ی نیسریا گونوره‌آ

فیزیولوژی و ساختار

دیپلوکوک‌های گرم منفی با نیازهای پیچیده بهترین رشد در دمای ۳۵ تا ۳۶ درجه، در اتمسفر مرطوب، غنی از CO_2، اکسیداز و کاتالاز مثبت، تولید اسید از گلوکز به روش اکسیداسیون.

سطح خارجی دارای آنتی‌ژن‌های متعدد، پروتئین پیلی، پروتئین‌های *Por*، *Opa*، *Rmp*، گیرنده‌های پروتئین گیرنده ترانسفرین، لاکتوفرین و هموگلوبین، لیپوالیگوساکارید، ایمونوگلوبولین پروتئاز ، بتالاکتاماز

ویرولانس

به جدول ۲-۸ مراجعه نمایید.

اپیدمیولوژی

انسان تنها میزبان طبیعی باکتری است.

حاملین بدون علامت اصلی‌ترین مخزن بیماری هستند.

انتقال عمدتاً از طریق تماس جنسی صورت می‌گیرد.

بالاترین میزان خطر در مبتلایان به نقص اجزای کمپلمان است.

بیماری

سوزاک: با ترشحات چرکی محل درگیر (مثلاً پیشابراه، گردن رحم، اپیدیدیم، پروستات، مقعد) بعد از دوره تلقیح ۲ تا ۵ روزه مشخص می‌شود.

عفونت‌های منتشره: انتشار عفونت از مجرای ادراری ـ تناسلی به داخل خون، پوست یا مفاصل: با بثورات پوسچولار با قاعده قرمز و آرتریت چرکی در مفاصل درگیر.

افتالیمای نوزادان: عفونت چرکی چشم که در هنگام تولد نوزاد را مبتلا کرده است.

تشخیص

رنگ‌آمیزی از نمونه پیشابراه برای مردان روش تشخیصی مناسبی است، اما برای خانمها کشت نیز ضروری است.

کشت حساس و اختصاصی است اما امروزه از روش‌های مولکولی در بسیاری از آزمایشگاه‌ها استفاده می‌شود.

درمان، کنترل و پیشگیری

سفتریاکسون، سفی‌کسیم، سیپروفلوکساسین یا لووفلوکساسین در موارد درمان نشده استفاده می‌شود. در صورت عدم پاسخگویی به درمان باید از تست سنجش حساسیت در آزمایشگاه استفاده کرد چون مقاومت آنتی‌بیوتیکی در حال گسترش است. پنی‌سیلین نباید مصرف شود، چون باکتری در برابر آن مقاوم شده است.

داکسی سیکلین یا آزیترومایسین باید برای عفونت توأم با کلامیدیا تجویز گردد.

برای نوزادان، پیشگیری همراه با نیترات نقره ۱ درصد، برای افتالمیای نوزادان درمان با سفتریاکسون صورت می‌گیرد.

پیشگیری شامل آموزش بیماران، استفاده از کاندوم یا اسپرم‌کش با نانوکسی‌نول ۹ (تنها اندکی مؤثر است) و پیگیری شرکای جنسی افراد آلوده می‌باشد.

واکسن مؤثر در دسترس نمی‌باشد.

خلاصه‌ی نیسریا مننژیتیدیس

فیزیولوژی و ساختار

دیپلوکوک‌های گرم منفی با نیازمندی‌های رشدی سخت

رشد در دمای ۳۵ تا ۳۶ درجه در اتمسفر مرطوب

اکسیداز و کاتالاز مثبت، تولید اسید از گلوکز و مالتوز به طریقه اکسیداسیون

آنتی‌ژن‌های سطحی خارجی شامل کپسول پلی‌ساکاریدی، پیلی و لیپوالیگوساکارید (*LOS*)

ویرولانس

کپسول باکتری را از فاگوسیتوز وابسته به آنتی‌باید مصون می‌دارد.

میر بالایی دارد مگر این که سریعاً با آنتی‌بیوتیک مؤثر تحت درمان قرار گیرد

مننگوکوکسی: عفونت مننژ که با ترومبوز عروق کوچک و درگیری چند ارگان مشخص میشود؛ ضایعات کوچک پتشی پوستی به هم می‌پیوندند و ضایعات خونریزی دهنده بزرگ‌تری به وجود می‌آورند.

پنومونی: شکل خفیف‌تر بیماری مننگوکوکال که با برونکوپنومونی در بیماران ریوی زمینه‌ای مشخص می‌شود

گیرنده‌های اختصاصی برای پیلی مننگوکوک موجب کلنیزاسیون باکتری در نازوفارنکس می‌شود.
باکتری در نبود ایمنی هومورال قادر به زنده ماندن در برابر کشتار درون سلولی است
اندوتوکسین عامل بروز اکثر تظاهرات بالینی است.

اپیدمیولوژی

انسان تنها میزبان طبیعی باکتری است.
انتشار از فردی به فرد دیگر از طریق استنشاق ذرات حاصل از ترشحات مجرای تنفسی صورت می‌گیرد.
بالاترین میزان بروز بیماری در اطفال کمتر از ۵ سال، سالمندان و مبتلایان به نقص کمپلمان است.
مننژیت و مننگوکوکسمی اکثراً در اثر سروگروه‌های B و C ایجاد می‌شود.
پنومونی بیشتر در اثر سروگروه‌های Y و $W135$ بوده و گروه سرمی A در ارتباط با بیماری در کشورهای عقب‌مانده می‌باشد.
بیماری در سراسر جهان به ویژه در ماه‌های سرد و خشک سال پراکنده است.

بیماری

مننژیت: عفونت مننژ به همراه سردرد، علائم مننژ وتب، مرگ و

تشخیص

رنگ‌آمیزی گرم از مایع مغزی نخاعی حساس و اختصاصی است اما برای نمونه‌های خون چندان ارزشی ندارد.
کشت قطعی است ولی ارگانیسم سخت رشد است و در صورتی که در معرض خشکی یا سرما قرار گیرد از بین می‌رود.

تست‌های شناسایی آنتی‌ژن‌های مننگوکوکی غیرحساس و غیراختصاصی است.

درمان، کنترل و پیشگیری

نوزادان شیرخوار دارای ایمنی غیرفعال (در ۶ ماه اول) هستند.
درمان با پنی‌سیلین (داروی انتخابی) کلرامنفیکل، سفتریاکسون و سفوتاکسیم انجام می‌شود.
پروفیلاکسی در موارد تماس با افراد بیمار با استفاده از ریفامپین یا سپیروفلوکساسین، سفتریاکسون انجام می‌گردد (به شرطی که ارگانیسم حساس باشد).
واکسیناسیون معادل پروفیلاکسی شیمیایی است و تنها برای گروه‌های سرمی A، C، Y و $W135$ انجام می‌شود. هیچ واکسن مؤثری برای گروه سرمی B در دسترس نیست و واکسن‌های پلی‌ساکاریدی کونژوگه برای حفاظت اطفال کمتر از ۲ سال کاربرد دارد.

خلاصه‌ی بیماریهای ناشی از ایکنلا و کینگلا

ایکنلا کورودنس

زخم‌های گازگرفتگی انسان: عفونت همراه با تروما (مثلاً گازگرفتگی یا آسیب ناشی از ضربه مشت) و ورود ارگانیسم به بافت‌های عمقی

اندکاردیت تحت حاد: عفونت اندوکاردیوم که با درگیری تدریجی با تب‌های با درجه پایین، تعریق شبانه و لرز مشخص می‌شود.

کینگلا کینگا

اندوکاردیت تحت حاد: مشابه ایکنلا کورودنس

فصل نهم
باسیلوس

اهداف فصل

دانشجویان با مطالعه این فصل قادر خواهند بود:

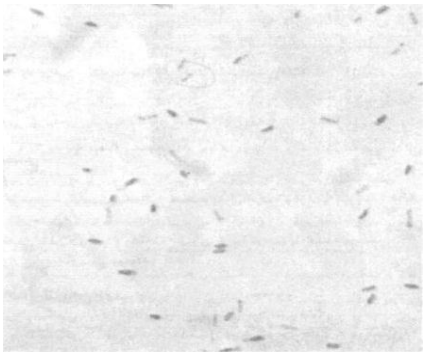
- در مورد خصوصیات ساختاری و کشت باسیلوس ها توضیح دهند.
- اعضای جنس باسیلوس را نام ببرند.
- عوامل بیماریزایی باسیلوس ها را شرح دهند.
- پاتوژنز و بیماریهای ناشی از باسیلوس های مختلف را شرح دهند.
- روشهای تشخیص، درمان و پیشگیری عفونتهای باسیلوسی را توضیح دهند.

باسیلوس

دو جنس مهم از خانواده باسیلاسیه (شکل۱-۹) به نامهای باسیلوس (هوازی ـ بی‌هوازی، جدول۱-۹) و کلستریدیوم (بی‌هوازی مطلق) می‌باشند. ۹جنس جدید در باسیلوس تعریف شده است که در 16s rRNA متفاوت می‌باشند. بیشتر گونه‌های بیماریزای هوازی در جنس باسیلوس قرار دارند.

جدول ۱-۹ گونه‌های مهم باسیلوس و بیماریهای آنها

نام ارگانیسم	ریشه‌یابی نام آن
باسیلوس	یک باسیل کوچک
باسیلوس آنتراسیس	آنتراکس، زخم نکروز شونده سیاه‌رنگ(زغال)
ب. سرئوس	مومی، نرم، با رنگ تیره
ب. میکوئید	شبیه قارچ، به شکل کلونی‌های قارچی، در گروه سره ئوس قرار دارد.
ب. استئارو ترموفیلوس	ترموس، چاق، گرمادوست (جهت استاندارد نمودن اتوکلاو)
ب. سوبتیلیس	باریک، سست (یک باسیل ظریف که در محیط شایع می‌باشد)
ب. تورنژینسیس	یک کلمه آلمانی است و در گروه سرئوس قرار دارد.



شکل ۱-۹ اسپورهای رنگ‌آمیزی شده باسیلوس سرئوس با مالاشیت گرین

بیش از ۷۰ گونه در باسیلوس‌ها قرار دارند. خوشبختانه تعداد کمی از آنها از نظر بیماریزایی اهمیت دارند (جدول ۲-۹). باسیلوس آنتراسیس عامل آنتراکس بوده و به عنوان سلاح بیولوژیکی مطرح می‌باشد.

جدول ۲-۹ گونه‌های مهم باسیلوس و بیماریهای آنها

ارگانیسم	بیماری
باسیلوس آنتراسیس	آنتراکس (جلدی، گوارشی، استنشاقی)
باسیلوس سرئوس	گاستروانتریت (استفراغی، اسهالی)، عفونت‌های چشمی، سپسیس، مرتبط با کاتتر، عفونت‌های فرصت‌طلب
باسیلوس مایکوئیدس عضو باسیلوس سرئوس	گاستروانتریت، عفونت‌های فرصت‌طلب
باسیلوس تورنژینسیس	گاستروانتریت، عفونت‌های فرصت‌طلب
سایر گونه‌های باسیلوس	عفونت‌های فرصت‌طلب

باسیلوس آنتراسیس

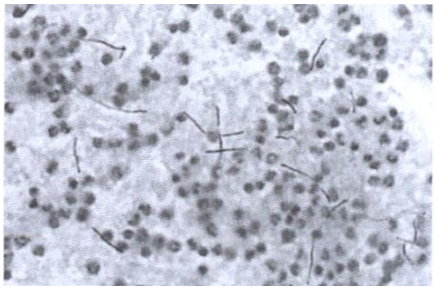
فیزیولوژی و ساختمان

باسیلوس آنتراسیس باسیل بزرگی است که در نمونه‌های بالینی به صورت تک یا باسیل‌های جفت و در کشت به صورت ارگانیسم‌های بصورت زنجیره‌های بلند دیده می‌شود (شکل ۲-۹). اگرچه اسپورها در کشت‌های کهنه ۳-۲ روزه به سادگی دیده می‌شوند ولی در نمونه‌های بالینی و کشت تازه قابل رؤیت نیستند.

باسیلوس آنتراسیس ویرولان دارای ژن‌هایی بر روی یک پلاسمید بزرگ بنام *PX01* می‌باشند که مسئول تولید سه توکسین پروتئینی است. آنتی‌ژن نگهدارنده (*PA*)، فاکتور ادم (*EF*)، فاکتور کشنده (*LF*) که به تنهایی توکسیک نبوده و در کنار یکدیگر توکسین کشنده (*LeTx*) را تشکیل می‌دهد. آنتی‌ژن محافظت کننده به همراه فاکتور ادم و آنتی‌ژن محافظت کننده به همراه فاکتور کشنده به رسپتورهای سطح سلول میزبان متصل می‌شوند. دو رسپتور وجود دارند: یکی شاخص اندوتلیال تومور (*TEM8*) که به نام رسپتور توکسین آنتراکس *ATR* نیز خوانده می‌شود و دیگری پروتئین مورفوژنز کاپیلاری (*CMG2*). این رسپتورها در سطح سلولی بسیاری از بافت‌های بدن (مغز، قلب، روده، ریه، عضله اسکلتی، پانکراس، ماکروفاژها) وجود دارد. بعد از آنکه آنتی‌ژن نگهدارنده *PA* به سلول میزبان متصل شد، آنزیم پروتئاز میزبان آن را می شکند. *PA* در سطح سلول یک کمپلکس حلقه‌ای هفت

قطعه‌ای که به نام «پیش‌منفذ یا *Prepore*» ایجاد می‌نماید. این کمپلکس به مولکولهای فاکتور کشنده و یا فاکتور ادم متصل گردد. تشکیل این کمپلکس باعث تحریک اندوسیتوز می شود. در این موقع پیش منفذ قادر است پروتئین فعال شده میتوژن را شکسته و به این ترتیب باعث مرگ سلولی شود. فاکتور ادم یک آدنیلات سیکلاز است که میزان منوفسفات حلقوی (*cAMP*) را افزایش داده و باعث ادم می‌شود.

کپسول پلی‌پپتیدی مشخص (پلی‌دی‌گلوتامیک اسید) در نمونه‌های بالینی مشاهده می‌شود ولی این کپسول در شرایط آزمایشگاهی تشکیل نمی‌شود مگر این که شرایط خاصی برای رشد ارگانیزم مهیا شود. ژن کپسول بر روی دومین پلاسمید (pXO_2) حمل می‌شود. تنها یک نوع از کپسول شناخته شده است و احتمالاً به دلیل آن است که تنها از گلوتامیک اسید ساخته شده است.



شکل ۲-۹ باسیلوس آنتراسیس در خون بیمار مبتلا به آنتراکس تنفسی

پاتوژنز و ایمنی

دو فاکتور اصلی مسئول ویرولانس باسیلوس آنتراسیس عبارتند از: کپسول و تولید توکسین. کپسول دارای ویژگی ضدبیگانه‌خواری است. توکسین ادم با فعالیت آدنیلات سیکلازی خود باعث تجمع مایع (ادم) در بیماری آنتراکس می‌شود. فعالیت متالوپروتئاز روی توکسین کشنده موجب فعال کردن ماکروفاژها و رهایی فاکتور نکروز دهنده توموری و اینترلوکین ـ۱ ـ بتا و سایر سایتوکاین‌های پیش‌التهابی می‌شود. از پروتئین‌های باسیلوس آنتراسیس، آنتی‌ژن نگهدارنده بیشترین فعالیت ایمن‌زایی را دارد. فاکتور کشنده و ادم سیستم ایمنی ذاتی میزبان را مهار می‌کنند.

اپیدمیولوژی

آنتراکس (شاربن) به طور اولیه بیماری علفخواران است. انسان از طریق تماس با حیوانات آلوده یا محصولات یا فرآورده‌های حیوانی عفونی می‌شوند. بیماری در کشورهایی که واکسیناسیون انجام نمی‌شود یا انجام آن غیرعملی است یک مشکل جدی به شمار می‌رود. از اسپور باسیلوس آنتراسیس به عنوان یک سلاح استفاده میشود.

بیماری توسط یکی از سه راه زیر به انسان منتقل می‌شود: تلقیح[۱]، استنشاق[۲] و بلعیدن[۳]. تلقیح معمول‌ترین راه انتقال بیماری به انسان است و تقریباً ۹۵ درصد از عفونت‌های آنتراکس از تلقیح اسپورهای باسیلوس به پوست در معرض خاک یا فرآورده‌های آلوده مانند پوست یا چرم، موی بز و پشم ایجاد می‌شوند.

آنتراکس گوارشی در انسان‌ها بسیار نادر است ولی خوردن یک راه معمول عفونت در علفخواران (دام‌ها) است. آنتراکس استنشاقی که به *بیماری پشم‌ریسان* معروف است از استنشاق اسپورهای باسیلوس آنتراسیس در طی عمل‌آوری موی بز (پشم یا چرم) ایجاد می‌شود. گرچه راه استنشاقی معمول نیست، اما انتقال اسپورها از این راه در جنگ های بیولوژیک رایج می‌باشد

۱. *Inoculation*
۲. *Inhalation*
۳. *Ingestion*

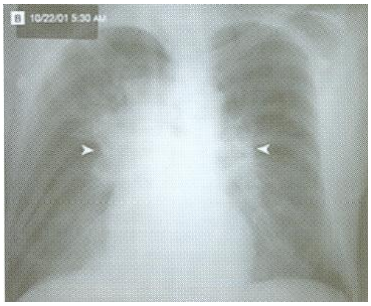
بیماری‌های بالینی

آنتراکس (شاربن) جلدی به طور متداول با ایجاد پاپول بدون درد در محل تلقیح شروع می‌شود که به سرعت به یک زخم که توسط وزیکول‌هایی احاطه شده تبدیل می‌گردد. سپس در آن محل یک اسکار نکروزدهنده تشکیل می‌شود (شکل ۳-۹). علائم سیستمیک، لنفادنوپاتی دردناک و ادم حجیم ناشی از توکسین آنتراکس ظاهر می شود و میزان مرگ و میر بیماران مبتلا به آنتراکس جلدی درمان نشده در حدود ۲۰درصد است.

آنتراکس گوارشی بسته به محل عفونت، با علایم بالینی متنوع ظاهر می‌شود. در قسمت فوقانی گوارش، با زخم دهان، مری، تورم غدد لنفی ناحیه، ادم و سپسیس ظاهر می‌شود. چنانچه باکتری به سکوم و ایلئوم تهاجم داشته باشد، با تهوع و استفراغ همراه بوده و سریعاً بیماری سیستمیک می‌شود. مرگ و میر آنتراکس گوارشی ۱۰۰درصد می‌باشد.

شکل ۳-۹ آنتراکس پوستی که با اریتم بارز، ادم و پارگی وزیکول همراه است.

آنتراکس تنفسی برخلاف دو مورد قبلی، دورهٔ نهفته طولانی (۲ ماه یا بیشتر) دارد. در این مدت بیمار، علایمی را نشان نمی‌دهد. در این مدت اسپورها در بینی و یا در راه‌های هوایی پایین ریه جایی که ماکروفاژهای آلوئولر، اسپورها را دریافت کرده و به غدد لنفی مدیاستین منتقل می‌کنند. علایم اولیه اختصاصی نبوده و با تب، سرفه، سردرد، لرز، تهوع، تنفس کوتاه و دردهای سینه و شکم همراه است. مرحله دوم بیماری با تب بالا و بزرگ شدن غدد مدیاستین (شکل ۴-۹) ظاهر می‌شود. مننژیت در نیمی از مبتلایان به آنتراکس تنفسی اتفاق می‌افتد. اگر درمان نشود منتهی به شوک و مرگ می‌شود.



شکل ۴-۹ آنتراکس تنفسی همراه با بزرگ شدن گره های لنفی مدیاستن

تشخیص آزمایشگاهی

عفونت باسیلوس آنتراسیس، با جداسازی میکروارگانیسم از زخم، غدد لنفی درگیر و خون تشخیص داده می‌شود. بنابراین مشخص نمودن باکتری به روش میکروسکوپی و کشت مشکل نیست. فقط باید باسیلوس آنتراسیس را از سایر باسیلوس‌ها (باسیلوس

سرئوس) تشخیص داد. تشخیص اولیه باسیلوس آنتراسیس براساس رنگ‌آمیزی و شکل کلنی می‌باشد. باکتری‌ها باسیل‌های طویل، گرم مثبت که جدا جدا یا به شکل زنجیر قرار گرفته‌اند. اسپورها در نمونه‌های بالینی دیده نمی‌شوند اما اگر تحت شرایط کم CO_2 کشت داده شوند می‌توان اسپورها را با رنگ‌آمیزی اختصاصی مالاشیت مشاهده نمود (شکل ۱-۹). کپسول در بافت زنده وجود دارد ولی در کشت دیده نمی‌شود. مشاهده کپسول با استفاده از مرکب چین، رنگ‌آمیزی مک فادین متیلن بلو و آنتی‌بادی فلورسنت DFA علیه کپسول صورت می‌گیرد.

مشخصات کلنی بر روی محیط کشت بلادآگار (خون گوسفندی) : بزرگ، بدون رنگ با ظاهر شیشه خورده در سطح کلنی[1] و حاشیه بی‌نظم می‌باشد. کلنی‌ها غیرهمولیتیک هستند و تمایل به چسبیدن به سطح آگار محیط کشت دارند. بدون تحرکت و غیرهمولیتیک بودن آن را از باسیلوس سرئوس مجزا می‌کند. با روش PCR و لیز شدن توسط فاژ گاما نیز می‌توان باسیلوس آنتراسیس را تشخیص داد.

درمان، پیشگیری و کنترل

برخلاف بسیاری از گونه‌های دیگر باسیلوس، باسیلوس آنتراسیس به پنی‌سیلین که از نظر تاریخی برای درمان انتخابی یک عفونت مشکوک در نظر گرفته شده است حساس است. همچنین ایزوله‌ها به داکسی سیکلین، سیپروفلوکساین حساس است. از آنجا که ژن‌های مقاومت به پنی‌سیلین و داکسی‌سیکلین به باسیلوس آنتراسیس منتقل شده، لذا امروزه سیپروفلوکساسین برای درمان تجربی توصیه می‌شود. سویه‌های آنتراسیس به سولفونامیدها و سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف مقاوم هستند.
کنترل بیماری انسانی نیازمند کنترل بیماری حیوانی است که شامل واکسیناسیون گله‌های حیوانی در مناطق اندمیک و سوزاندن یا دفن حیواناتی است که از آنتراکس مرده‌اند. ریشه‌کنی کامل سیاه زخم بعید است چرا که ارگانیسم می‌تواند برای سال‌ها در خاک زنده بماند.
واکسیناسیون حیوانات یک اقدام کنترلی مؤثر است. واکسیناسیون برای محافظت افراد زیر به کار می‌رود: (۱) برای افرادی که در نواحی اندمیک زندگی می‌کنند. (۲) آنهایی که با پوست و پشم حیوانات، پودر استخوان و موی وارداتی از نواحی اندمیک آنتراکس سروکار دارند. (۳) پرسنل ارتش.
گرچه به نظر می‌رسد که واکسن‌های رایج مؤثر باشند ولی لازم است سعی بیشتری در تولید واکسن‌های با سمیت کمتر شود.

باسیلوس سرئوس و سایر باسیلوس‌ها

باسیلوس‌ها غیر از باسیلوس آنتراسیس پاتوژن‌های فرصت‌طلبی هستند که ظرفیت پایینی از نظر ویرولانس دارند. گرچه بسیاری از آنها مولد بیماری هستند ولی باسیلوس سرئوس مهم‌ترین پاتوژن در بین آنهاست که بیماری‌های زیر را ایجاد می‌کند: گاستروانتریت، عفونت‌های چشمی و سپسیس وابسته به کاتتر درون رگی.

پاتوژنز

گاستروانتریت ناشی از باسیلوس سرئوس توسط یکی از دو انتروتوکسین این باسیل ایجاد می‌شود (جدول ۳-۹). انتروتوکسین پایدار در برابر حرارت *فرم استفراغی* و انتروتوکسین حساس به حرارت *فرم اسهالی* بیماری را ایجاد می‌کند. انتروتوکسین حساس به حرارت شبیه انتروتوکسین ناشی از اشریشیاکلی و ویبریوکلرا است. هر کدام از این‌ها محرک سیستم آدنوزین مونوفسفات حلقوی ـ آدنیلات سیکلاز سلول‌های اپیتلیال روده‌ای را تحریک می‌کنند مکانیسم عمل انتروتوکسین مقاوم در برابر حرارت ناشناخته است.

---

۱. *Medusa head*

پاتوژنز عفونت‌های چشمی باسیلوس سرئوس به طور واضح شناخته نشده است. حداقل سه نوع توکسین در ایجاد عفونت دخیل هستند: *توکسین نکروز دهنده* (انتروتوکسین حساس به حرارت)، *سرئولیزین* (همولیزین قوی که به نام گونه تولید کننده اش نامگذاری شده است) و *فسفولیپاز C* (لستیناز قوی). تخریب سریع چشم که از مشخصه عفونت‌های چشمی باسیلوس سرئوس است. گونه باسیلوس به طور موقت پوست را کلنیزه می‌کند و می‌تواند باعث آلودگی کشت‌های خون شود. در حضور یک جسم خارجی داخل عروقی، این ارگانیسم‌ها می‌توانند مسئول ایجاد باکتریمی مداوم و علایم سپسیس (مانند تب، لرز، کاهش فشارخون و شوک) باشند.

جدول ۳-۹ مسمومیت غذایی ناشی از باسیلوس سرئوس

	شکل استفراغی	**شکل اسهالی**
نوع غذا	برنج	گوشت، سبزیجات
دوره کمون (ساعت)	۶ > (به طور متوسط ۲ ساعت)	۶< (به طور متوسط ۹ ساعت)
علایم	استفراغ، تهوع،کرامپ‌های شکمی	اسهال، تهوع،کرامپ‌های شکمی
دوره کمون (ساعت)	۱۰-۸ (متوسط ۹)	۳۶-۲۰ (متوسط ۲۴)
انتروتوکسین	مقاوم به حرارت	حساس به حرارت

اپیدمیولوژی

باسیلوس سرئوس، و سایر گونه‌های باسیلوس ارگانیسم‌های فراگیری هستند که عملاً در همه محیط‌ها یافت می‌شوند.
جداسازی باکتری از نمونه‌های بالینی بدون وجود بیماری مشخص دلیل بر آلودگی است.

بیماری‌های بالینی

همان‌گونه که قبلاً گفته شد باسیلوس سرئوس عامل دو شکل متفاوت از مسمومیت غذایی یعنی استفراغی و اسهالی است. فرم استفراغی در نتیجه مصرف برنج آلوده ایجاد می‌شود. اکثر باسیل‌ها در طی مراحل اولیه پختن کشته می‌شوند ولی اسپورهای مقاوم به حرارت باقی می‌مانند. چنانچه برنج پخته در یخچال نگهداری نشود اسپورها به فرم رویشی تبدیل شده و باسیل‌ها می‌توانند به سرعت تکثیر یابند. انتروتوکسین مقاوم به حرارت که در برنج آزاد می‌شود در طی گرم کردن مجدد برنج از بین نمی‌رود. پس از خوردن انتروتوکسین و گذشت یک دوره ۶-۱ ساعته، بیماری با دوره کوتاه (کمتر از ۲۴ ساعت) ظاهر می‌شود. علایم شامل تهوع ، استفراغ و کرامپ‌های شکمی است. تب و اسهال عموماً وجود ندارند. اختلالات کبدی در ارتباط با ورود مقدار زیادی توکسین استفراغ‌آور ایجاد می‌شود که متابولیسم اسیدچرب میتوکندریایی را مختل می‌کند.
فرم اسهالی مسمومیت غذایی ناشی از باسیلوس سرئوس در ناشی از مصرف گوشت، سبزیجات یا سس‌های آلوده است. دوره انکوباسیون طولانی‌تر باعث تکثیر باکتری و تولید انتروتوکسین حساس به حرارت می‌گردد و سپس اسهال، تهوع و کرامپ‌های شکمی ظاهر می‌شود. این فرم از بیماری به طور معمول یک روز یا بیشتر طول می‌کشد.
عفونت‌های چشمی باسیلوس سرئوس معمولاً پس از صدمات وارده و آسیب‌های فیزیکی روی می‌دهند. منشاء ارگانیسم‌ها در بیماران با تروما، می‌تواند بعلت خاک آلوده‌ای باشد که بر روی شیئ فرو رفته به چشم قرار دارد یا ارگانیسم‌ها ممکن است مستقیماً وارد چشم شود. پان افتالمیای باسیلوسی، نوعی بیماری پیشرونده و سریع است که تقریباً منجر به از دست رفتن کامل ادراک نور در عرض ۴۸ ساعت پس از آسیب چشمی می‌شود. این عفونت‌ها در معتادین تزریقی نیز مشاهده می‌شود.
سایر عفونت‌های ناشی از باسیلوس سرئوس و گونه‌های دیگر باسیلوس عبارتند از: عفونت‌های ناشی از کاتتر درون رگی و شنت سیستم عصبی مرکزی و اندوکاردیت (بیشتر در معتادان تزریقی معمول است). علاوه بر آن پنومونی، باکتریمی و مننژیت در بیمارانی که به شدت سیستم ایمنی‌شان مهار شده است مشاهده می‌شود.

تشخیص آزمایشگاهی

همانند باسیلوس آنتراسیس، سایر گونه‌های باسیلوس در آزمایشگاه قابل کشت هستند. برای تأیید بیماری ناشی از غذا، غذای مشکوک (مانند برنج، گوشت، سبزیجات) بایستی کشت داده شود. برای جداسازی ارگانیسم کشت ضرورتی ندارد. چون کلنیزاسیون مدفوعی متداول است. تشخیص انتروتوکسین مقاوم و یا حساس به حرارت در آزمایشگاه متداول نیست. ارگانیسم‌های باسیلوس به آسانی با رنگ‌آمیزی گرم رنگ می شوند و می‌توان با کشت نمونه‌های جمع‌آوری شده از چشم آلوده، ابزار درون رگی و سایر نواحی باکتری را جدا نمود.

درمان، پیشگیری و کنترل

به واسطه دوره کوتاه گاستروانتریت ناشی از باسیلوس سرئوس، درمان علامتی کفایت می‌کند. معضل درمان عفونت‌های باسیلوسی این است که این عفونت‌ها سریع و پیشرونده اند و بروز بالایی از مقاومت چند دارویی در آنها مشاهده می‌شود (باسیلوس سرئوس به پنی‌سیلین و سفالوسپورین‌ها مقاوم است). ونکومایسین، کلیندامایسین سیپروفلوکاسین و جنتامایسین می‌توانند مفید باشند. با نگهداری مناسب غذا و مصرف بلافاصله آن پس از پختن می توان از مسمومیت غذایی پیشگیری کرد.

خلاصه

خلاصه ی باسیلوس آنتراسیس

فیزیولوژی و ساختار

باسیل‌های گرم مثبت اسپوردار

بی‌هوازی اختیاری، بدون حرکت

کلنی‌های غیرهمولیتیک که به طور محکم به سطح آگار می‌چسبند.

کپسول پلی‌پپتیدی حاوی پلی D- گلوتامیک اسید است که در نمونه‌های بالینی مشاهده می‌شود.

ویرولانس

کپسول در سویه‌های ویرولان وجود دارد.

سویه‌های ویرولان سه نوع اگزوتوکسین تولید می‌کنند: آنتی ژن محافظت کننده، عامل ادم‌دهنده و توکسین کشنده

اسپورها سال‌ها در خاک زنده می‌مانند.

اپیدمیولوژی

باسیلوس آنتراسیس عمدتاً علفخواران را آلوده می‌کند و انسان میزبان تصادفی است. در کشورهای توسعه یافته به ندرت مشاهده می‌شود اما در نواحی فقیر که واکسیناسیون حیوانات انجام نمی‌شود شایع است.

افراد در معرض خطر شامل آنهایی است که در نواحی اندمیک در تماس نزدیک با حیوانات یا خاک‌آلوده هستند و آنهایی که با فرآورده‌های حیوانی حاصل از نواحی اندمیک

سر وکار دارند، پرسنل ارتش و غیر ارتش که در معرض آئروسل‌های آلوده قرار دارند، می‌باشد.

از اسپورهای این باسیل در بیوتروریسم استفاده می‌کنند.

بیماری‌ها

سیاه زخم جلدی: پاپول بدون درد پیشرونده به سمت اولسر که اطراف آن را وزیکول‌ها احاطه کرده‌اند و سپس لنفادنوپاتی دردناک، ادم و علایم سیستماتیک ظاهر می شوند.

سیاه زخم گوارشی: تشکیل اولسر در محل تهاجم (دهان، مری، روده) منتج به لنفادنوپاتی موضعی، ادم و سپسیس می‌شود.

سیاه‌زخم تنفسی: شروع علایم غیراختصاصی به دنبال سپسیس با تب، ادم و لنفادنوپاتی (غدد لنفاوی مدیاستن) علایم مننژیت در بعضی از بیماران دیده شده، اکثر بیماران با سیاه‌زخم تنفسی در صورت عدم درمان می‌میرند.

تشخیص

جداسازی ارگانیسم از نمونه‌های بالینی (مانند پاپول یا زخم، خون). تشخیص براساس مشخصات میکروسکوپی، گرم مثبت و بدون تحرک و ظاهر کلنی (غیرهمولیتیک و چسبنده)

تشخیص با لیز فاژ گاما و مشاهده دیواره پلی‌ساکاریدی با تست فلورسنت آنتی‌بادی تأیید می‌شود.

درمان، کنترل و پیشگیری

سپیروفلوکساسین داروی انتخابی است. پنی‌سیلین، داکسی سیکلین، اریترومایسین یا کلرامفنیکل نیز می‌تواند استفاده شود (چنانچه حساسیت به پنی‌سیلین مشاهده شد) اما باکتری در برابر سولفونامیدها و سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف مقاوم است.

واکسیناسیون حیوانات علفخوار و افرادی که در نواحی اندمیک هستند در کنترل بیماری مهم است اما اسپورها را نمی‌توان به راحتی از خاک‌های آلوده حذف کرد.

واکسیناسیون حیوان مؤثر است اما واکسن انسانی محدود شده است.

خلاصه ی باسیلوس سرئوس

فیزیولوژی و ساختار

باسیل‌های گرم مثبت اسپوردار، متحرک

بی‌هوازی اختیاری

کشت در محیط خوندار (بلاد آگار) و ایجاد کلنی بتاهمولیتیک

ویرولانس

انتروتوکسین مقاوم به حرارت

انتروتوکسین حساس به حرارت

اسپورها می‌توانند در خاک زنده بمانند

تخریب بافت توسط آنزیم‌های سیتوتوکسیک شامل سرئولیزین و فسفولیپاز C انجام می‌شود.

اپیدمیولوژی

در خاک و در سراسر جهان یافت می‌شود.

افرادی که غذای آلوده به باکتری (برنج، سبزیجات، گوشت، سس) مصرف نمایند مبتلا به مسمومیت غذایی می‌شوند.

افرادی که دچار صدمه چشمی (نفوذ اشیاء در داخل چشم) شوند و معتادان تزریقی باشند مستعد ابتلا به عفونت باسیلوس سرئوس هستند.

بیماری‌ها

گاستروانتریت: فرم استفراغی با شروع سریع استفراغ، درد شکمی، دوره کوتاه و فرم اسهالی با شروع طولانی، اسهال و کرامپ‌های شکمی مشخص می‌شود.

عفونت چشمی: سریع، تخریب پیشرونده چشم بعد از تلقیح باکتری به داخل چشم

تشخیص

جداسازی میکروارگانیسم‌ها از مواد غذایی و نمونه‌های زخم، چشم و...

درمان، کنترل و پیشگیری

عفونت‌های گوارشی، با درمان‌های علامتی معالجه می‌شوند. برای درمان عفونت‌های چشمی و سایر بیماری‌های تهاجمی احتیاج به خارج نمودن اشیاء خارجی است و با وانکومایسین، کلیندامایسین، سیپروفلوکساسین یا جنتامایسین درمان می‌شود. برای کنترل عفونت‌های گوارشی بهتر است غذا بعد از طبخ در یخچال نگهداری گردد.

فصل دهم
باسیل های گرم مثبت، اسپوردار و بی هوازی
باکتریهای گرم مثبت ،بدون اسپور و بی هوازی
باکتری های گرم منفی بی هوازی

اهداف فصل

دانشجویان با مطالعه این فصل قادر خواهند بود:

- در مورد خصوصیات ساختاری و کشت انواع باکتریهای بیهوازی توضیح دهند.
- انواع مختلف باکتریهای بیهوازی را نام ببرند.
- پاتوژنز و بیماریهای ناشی از باکتریهای بیهوازی مهم را شرح دهند.
- روشهای تشخیص، درمان و پیشگیری عفونتهای ناشی از باکتریهای بیهوازی مهم را توضیح دهند.

باسیل های گرم مثبت، اسپوردار و بی هوازی

جنس کلستریدیوم (*Clostridium*) شامل همه باسیل های گرم مثبت بی هوازیی است که قادرند اندوسپور تولید کنند. این جنس با ۴ ویژگی تعریف می شود: (۱) داشتن اندوسپور، (۲) متابولیسم بی هوازی، (۳) ناتوانی در تبدیل سولفات به سولفیت، (۴) گرم مثبت بودن دیواره سلولی. اگر چه اکثر اعضاء این جنس بی هوازی مطلق هستند، اما بعضی از آنها آئروتولرانت می باشند (مانند کلستریدیوم پرفرینجنس و کلستریدیوم هیستولیتیکوم). اسپور ممکن است در بعضی گونه ها مشاهده نشود (مثل کلستریدیوم راموزوم ، کلستریدیوم کلستریدیوفورم و کلستریدیوم پرفرینجنس). بنابراین یک ایزوله در جنس کلستریدیوم بر اساس ترکیبی از تست های تشخیصی طبقه بندی می شود: اثبات وجود اسپور، کمپلکس فعالیت های بیوشیمیایی و یکسری یافته های حاصل از تجزیه متابولیکی. خوشبختانه، اکثر ایزوله های مهم از نظر کلینیکی شامل چند گونه محدود می باشند (جدول۱-۱۰).

این ارگانیسم ها در همه جا از جمله در خاک، آب و فاضلاب و به عنوان قسمتی از فلور میکروبی نرمال در دستگاه گوارشی حیوانات و انسان ها وجود دارند. بسیاری از کلستریدیوم ها ساپروفیت هستند ولی بعضی از آنها به عنوان پاتوژن های انسانی عامل بیماری هایی هستند، از جمله: تتانوس (کلستریدیوم تتانی) بوتولیسم (کلستریدیوم باراتی،کلستریدیوم بوتولینوم، کلستریدیوم بوتیریکوم) و گانگرن گازی یا میونکروز (کلستریدیوم پرفرینجنس، کلستریدیوم نوی آی، کلستریدیوم سپتیکوم، کلستریدیوم هیستولیتیکوم، کلستریدیوم سوردلی) و اسهال مرتبط با مصرف آنتی بیوتیک و کولیت (کلستریدیوم دیفیسیل).

جدول۱-۱۰ کلستریدیوم های پاتوژن و بیماری های انسانی مرتبط با آنها

گونه ها	بیماری های انسانی	وقوع
کلستریدیوم دیفیسیل *C.difficile*	اسهال مرتبط با آنتی بیوتیک ،کولیت غشای کاذب	شایع
کلستریدیوم پرفرینجنس *C.perfringens*	عفونت‌های بافت نرم مانند سلولیت، میوزیت چرکی، میونکروزیس یا گانگرن گازی، مسمومیت غذایی، انتریت نکروتیک، سپتی سمی	شایع

کلستریدیوم سپتیکوم *C.septicum*	گانگرن گازی، سپتی سمی	غیرشایع
کلستریدیوم ترتیوم *C.tertium*	عفونت های فرصت طلب	غیرشایع
کلستریدیوم بوتولینوم *C.botulinum*	بوتولیسم	غیرشایع
کلستریدیوم تتانی *C.tetani*	تتانوس (کزاز)	غیرشایع
کلستریدیوم باراتی *C.baratti*	بوتولیسم	نادر
کلستریدیوم بوتیریکوم *C.butyricum*	بوتولیسم	نادر
کلستریدیوم هیستولیتیکوم *C.histolyticum*	گانگرن گازی	نادر
کلستریدیوم نوی آی *C.novyi*	گانگرن گازی	نادر
کلستریدیوم سوردلی *C.sordelli*	گانگرن گازی	نادر
کلستریدیوفرن اینوکیوم *Clostridioforneinnocuum*	عفونت فرصت طلب	نادر
کلستریدیوم اینوکیوم *C.innocuum*	عفونت فرصت طلب	نادر
کلستریدیوم اسپوروجنس*C.sporogenes*	عفونت فرصت طلب	نادر

ظرفیت قابل توجه این ارگانیسم ها در ایجاد بیماری ها مربوط است به: (۱) توانایی بقاء این ارگانیسم ها در شرایط نامساعد محیطی که این امر مربوط به تشکیل اسپور است (۲). رشد سریع این باکتری ها در محیط های غنی شده و محیط های بدون اکسیژن امکان پذیر است (۳). تولید انواع متعددی از توکسین ها شامل توکسین هیستولیتیک، انتروتوکسین ها و نوروتوکسین ها. ۶ پاتوژن شایع و مهم در این جنس در این فصل بررسی می شوند (جدول ۲-۱۰).

جدول۲-۱۰ کلستریدیوم‌های مهم

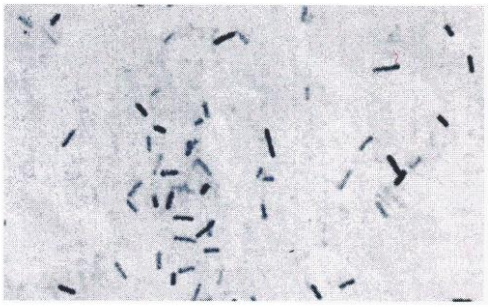
ارگانیسم	تاریخچه پیدایش
کلستریدیوم *Clostridium*	کلستر یعنی دوک، میله
کلستریدیوم بوتولینوم *C.botulinum*	بوتولوس یعنی سوسیس (اول شیوع آن در ارتباط با سوسیس های بود که خوب دودی نشده بودند)
کلستریدیوم دیفیسیل *C.difficile*	دیفیسیل یعنی مشکل و سخت (سخت رشد می‌کنند و جداسازی می‌شوند، به حساسیت بالای این ارگانیسم به اکسیژن اشاره دارد)
کلستریدیوم پرفرینجنس *C.perfringens*	پرفرینجنس (در ارتباط با حالت تهاجمی در بافت های نکروزه)
کلستریدیوم سپتیکوم *C.septicum*	سپتیکوم یعنی انتشار سریع (در ارتباط با سپسیس و مرگ و میر بالا)
کلستریدیوم ترتیوم *C.tertium*	ترتیوم یعنی سومین (از نظر تاریخی سومین ایزوله بی هوازی جدا شده از زخم‌های ناشی از جنگ بود)

کلستریدیوم پرفرینجنس

فیزیولوژی و ساختار

کلستریدیوم پرفرینجنس که از نمونه های کلینیکی جدا می شود، می تواند با کلنیزاسیون ساده در ارتباط باشد و یا می تواند بیماری شدیدی ایجاد کند. کلستریدیوم پرفرینجنس باسیل بزرگ گرم مثبت، راست گوشه و اسپوردار است که اسپورها بندرت در شرایط بدن یا بعد از کشت در محیط مشاهده می شوند (شکل۱-۱۰). این ارگانیسم یکی از چند گونه غیر متحرک کلستریدیوم هاست. ارگانیسم به سرعت در محیط کشت و بافت رشد کرده، همولیتیک و از نظر متابولیکی فعال می باشد که این مشخصات شناسایی سریع ارگانیسم را در آزمایشگاه امکان پذیر می سازد. چهار توکسین کشنده اصلی آلفا (α)، بتا (β)،

اپسیلون(ε) و یوتا (ι)تولید می کند. ایزوله های کلستریدیوم پرفرینجنس به پنج تیپ (تیپ A تا E ، جدول۳-۵) طبقه بندی می شوند.



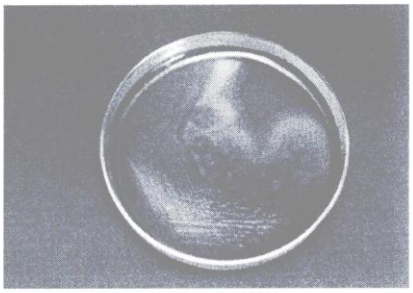
شکل ۱-۱۰ رنگ‌آمیزی گرم از کلستریدیوم پرفرینجنس

جدول ۳-۱۰ توزیع توکسین مرگبار درتایپ های A تا E کلستریدیوم پرفرینجنس

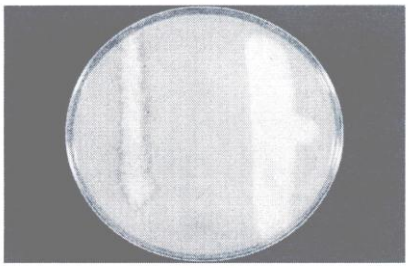
انواع	توکسین های کشنده			
	آلفا	بتا	اپسیلون	یوتا
A	+	−	−	−
B	+	+	+	−
C	+	+	−	−
D	+	−	+	−
E	+	−	−	+

پاتوژنز و ایمنی

کلستریدیوم پرفرینجنس می تواند طیفی از بیماری ها را ایجاد کند، از گاستروانتریت خود محدود شونده تا تخریب شدید بافت با مرگ و میر بسیاربالا(مثل میونکروزیس کلستریدیایی). پتانسیل بالای پاتوژنی به ۱۲ نوع توکسین و آنزیم تولید شده توسط این ارگانیسم نسبت داده می شود (جدول۴-۵). توکسین آلفا مهم ترین توکسین و یکی از توکسین های تولید شده توسط پنج تیپ کلستریدیوم پرفرینجنس لسیتینازی (فسفولیپازی) است که اریتروسیت، پلاکت، لکوسیت و سلول های اندوتلیال را لیز می کند (شکل۲-۵). این توکسین با افزایش نفوذپذیری عروقی، همولیز وسیع و خونریزی (با تخریب پلاکت)، تخریب بافت (مشاهده شده در میونکروزیس) ،توکسیستی کبد و اختلال عمل میوکارد (کاهش فشار خون، کاهش ضربان قلب) در ارتباط است. بیشترین مقدار توکسین آلفا توسط کلستریدیوم پرفرینجنس تیپ A تولید می شود. بتا توکسین مسئول ایجاد ضایعات نکروتیک و از دست دادن موکوس با شکل گیری ضایعات نکروتیک و پیشرفت به سمت انتریت نکروزان (بیماری پیگ بل، انتریت نکروتیکانس) می باشد. توکسین اپسیلون یک پیش توکسین است که توسط تریپسین فعال شده و نفوذ پذیری عروقی دیواره معدی – روده ای را افزایش می دهد. یوتا توکسین چهارمین توکسین اصلی است که توسط کلستریدیوم پرفرینجنس تیپ E تولید می شود که فعالیت نکروتیک دارد و نفوذ پذیری عروقی را افزایش می دهد.



انتروتوکسین کلستریدیوم پرفرینجنس یک پروتئین حساس به حرارت است که در کولون تولید می شود. تریپسین فعالیت توکسین را سه برابر افزایش می دهد. توکسین بیشتر توسط سویه های تیپ A تولید می شود. انتروتوکسین در مرحله تشکیل اسپور (اسپورولاسیون) ترشح می شود. محیط قلیایی روده بزرگ محرک



اسپورولاسیون است. انتروتوکسین به رسپتورهای روی پرزهای غشایی از اپیتلیوم روده کوچک در ایلئوم (ابتدای روده) و ژوژنوم متصل شده ولی وارد دئودنوم نمی شود. ورود این توکسین به غشای سلول ها منجر به تغییر نفوذ پذیری و از دست رفتن یون و مایعات می شود. آنتی بادی علیه انتروتوکسین نشان دهنده تماس قبلی است ولی حفاظتی نیست. فعالیت سایر توکسین ها و آنزیم های کلستریدیوم پرفرینجنس در جدول۴-۵ خلاصه شده است.

شکل۲-۱۰رشد کلستریدیوم پرفرینجنس بر روی بلاد آگار خون گوسفندی. به کلنی های منتشر و پهن با فعالیت همولیز توجه کنید. کلستریدیوم پرفرینجنس را از روی منطقه همولیز کامل که به وسیله توکسین تتا تولید می شود و یک همولیز جزیی وسیع تر که توسط توکسین آلفا ایجاد می گردد تشخیص می دهند.

شکل۳-۱۰ رشد کلستریدیوم پرفرینجنس بر روی محیط حاوی تخم مرغ، توکسین آلفا (لسیتیناز) فسفولیپیدهای موجود در سرم و زرده تخم مرغ را هیدرولیز می کند و رسوب کدری را ایجاد می‌نماید (سمت راست) و رسوب هنگامی که ارگانیسم در حضور آنتی بادی های ضد توکسین (سمت چپ) رشد نماید به وجود نمی آید. واکنش ناگلر از ویژگی های کلستریدیوم پرفرینجنس است.

جدول۴-۱۰ فاکتورهای ویرولانس مرتبط با کلستریدیوم پرفرینجنس

فاکتورهای ویرولانس	فعالیت بیولوژیک
توکسین آلفا	توکسین کشنده، فسفولیپاز C (لسیتیناز)، افزایش قابلیت نفوذ پذیری عروق، همولیزین تولید فعالیت نکروزی، میونکروزیس
توکسین بتا	توکسین کشنده، فعالیت نکروزی
توکسین اپسیلون	توکسین کشنده، پرمئه آز
توکسین یوتا	توکسین دوگانه کشنده، فعالیت نکروزی، ریبوزیله کردن آدنوزین دی فسفات (ADP)
توکسین دلتا	همولیزین
توکسین تتا	همولیزین حساس به حرارت و اکسیژن، سیتولیتیک
توکسین گاما	کلاژناز، ژلاتیناز، فعالیت نکروزی
توکسین لامبدا	پروتئاز
توکسین مو	هیالورونیداز
توکسین نو	داکسی ریبونوکلئاز، همولیزین، فعالیت نکروزی
انتروتوکسین	تغییر قابلیت نفوذ پذیری غشایی در ایلئوم (سیتوتوکسیک، انتروتوکسیک و سوپر آنتی ژن)
نورآمینیداز	تغییر گیرنده های گانگلیوزیدی سطح سلول، افزایش ترومبوز مویرگی

اپیدمیولوژی

کلستریدیوم پرفرینجنس تیپ A معمولاً در دستگاه روده ای انسان ها و حیوانات ساکن است و به طور گسترده ای در طبیعت به خصوص در خاک و آب آلوده با مدفوع پراکنده است. این ارگانیسم تحت شرایط نامساعد اسپور تشکیل می دهد و برای

مدتهای طولانی پایدار می ماند. سویه های تیپ B تا E بیشتر روده حیوانات و گاهی انسان کلنیزه می شود ولی نمی توانند در خاک باقی بمانند. کلستریدیوم پرفرینجنس تیپ A انسانی، عفونت بافت های نرم و مسمومیت غذایی و سپتی سمی اولیه ایجاد می کند، در حالی که تیپ C انتریت نکروزان ایجاد می نماید.

سندروم‌های بالینی

عفونت بافت نرم

عفونت بافت نرم به دلیل کلستریدیوم پرفرینجنس به صورت: (۱) سلولیت، (۲) فاسیت یا میوزیت چرکی، (۳) گاز گانگرن است. بسیاری از ایزوله های کلستریدیوم پرفرینجنس و دیگر گونه های کلستریدیایی از کشت های زخم بدون هیچ اهمیت کلینیکی جدا می‌شوند. این ارگانیسم همچنین می تواند سلولیت را با تولید گاز در بافت نرم شروع کند (شکل ۴-۱۰). این پروسه می‌تواند به سمت میوزیت چرکی پیشرفت کند ولی نکروز عضلانی و علائم سیستمیک دیده نمی شود.

میونکروزیس کلستریدیومی (گازگانگرن) بیماری تهدید کننده زندگی است. بیماری با درد شدید مشخص می شود که عموماً در عرض یک هفته پس از ورود کلستریدیوم به داخل بافت در اثر تروما یا جراحی ایجاد می‌شود، متعاقب آن به سرعت نکروز عضلانی وسیع، شوک، نقص کلیوی و مرگ در عرض دو روز پس از شروع علایم اتفاق می افتد. آزمایشات ماکروسکوپی عضله، بافت نکروزه و گاز ایجاد شده در بافت را آشکار می‌سازد که این گاز در اثر فعالیت متابولیکی باکتری تولید می شود.

شکل ۴-۱۰ سلولیت کلستریدیایی. کلستریدیوم ها در طی جراحی از طریق آسیب فیزیکی وارد بافت می شوند و در این تصویر بیمار دچار شکستگی استخوان ساق پا شده است. پنج روز پس از آسیب پوست بی رنگ شده و تاول و نکروز رو به گسترش رفت. اگزودای سروزی و گاز زیر جلدی به وجود آمد اما هیچ مدرکی مبنی بر نکروز عضله وجود نداشت. بیمار پیش آگهی خوبی ندارد.

مسمومیت غذایی

مسمومیت غذایی کلستریدیایی، نسبتاً معمول است و کمتر به آن توجه می شود. این بیماری: (۱) توسط یک دوره انکوباسیون کوتاه(۲۴-۸ ساعت) مشخص می شود؛ (۲) تظاهرات کلینیکی شامل کرامپ های شکمی و اسهال آبکی است ولی تب، تهوع یا استفراغ وجود ندارد؛ (۳) دوره کلینیکی آن کمتر از ۲۴ تا ۴۸ ساعت است. بیماری از خوردن محصولات گوشتی آلوده (گاو، مرغ، بوقلمون) با تعداد زیادی (10^{8}-10^{9} ارگانیسم) از کلستریدیوم پرفرینجنس تیپ A ناشی می‌شود. نگهداری غذا در یخچال بعد از آماده کردن آن از تولید انتروتوکسین ها جلوگیری می کند. حرارت دادن مجدد غذا می تواند انتروتوکسین حساس به حرارت را تخریب کند.

انتریت نکروزان

انتریت نکروز دهنده (غالباً انتریت نکروزان یا پیگ بل نام دارد) یک بیماری نادر نکروزان حاد در ژژونوم است که توسط درد شکمی، اسهال خونی، شوک و پریتونیت مشخص می‌شود. مرگ ومیر در بیماران با عفونت ب ۵۰ درصد می‌رسد. کلستریدیوم پرفرینجنس تیپ C تولیدکننده بتا توکسین مسئول ایجاد این بیماری است. انتریت نکروزان در ارتباط با مصرف غذاهای نپخته و استفاده گوشت خوک با سیب زمینی است که باعث محافظت توکسین B از غیر فعال شدن توسط تریپسین می‌شود. سایر ریسک فاکتورها برای ابتلا به بیماری با مقادیر بالای ارگانیسم و سوءتغذیه همراه است.

سپتی سمی

جداسازی کلستریدیوم پرفرینجنس و دیگر گونه های کلستریدیایی از کشت های خون می تواند زنگ خطر باشد. ولی بیش از نیمی از موارد از نظر کلینیکی بی اهمیت هستند و نشان دهنده باکتریمی زودگذر یا به طور محتمل تر ناشی از آلودگی کشت‌های خون با کلستریدیوم های کلنیزه کننده در پوست هستند. سایر یافته‌های کلینیکی نیز باید در نظر گرفته شود. زمانی که کلستریدیوم پرفرینجنس از خون بیمار با عفونت‌های مهم جدا می‌شود (مثل میونکروزیس، انتریت نکروزان) بطور تیپیک این ارگانیسم در ارتباط با همولیز و سیع می باشد.

تشخیص آزمایشگاهی

آزمایشگاه فقط نقش تأییدی در تشخیص بیماری کلستریدیومی بافت نرم ایفا می کند، زیرا درمان بایستی بلافاصله در بیماران شروع شود. تشخیص میکروسکپی باسیل های گرم مثبت در نمونه های کلینیکی، معمولاً در عدم حضور لکوسیت ها می تواند یافته مفیدی باشد زیرا این ارگانیسم ها مورفولوژی مشخصی دارند. کشت این ارگانیسم نسبتاً ساده است و بر روی محیط های ساده بعد از انکوباسیون یک روزه یا کمتر می توان کلستریدیوم پرفرینجنس را شناسایی کرد. تحت شرایط مناسب، کلستریدیوم پرفرینجنس می تواند هر ۱۰–۸ دقیقه یک بار تقسیم شود، بنابراین رشد این ارگانیسم بر روی آگار یا در محیط های مایع کشت خون می تواند بعد از انکوباسیون چند ساعته تشخیص داده شود. نقش کلستریدیوم پرفرینجنس در مسمومیت غذایی باجدا نمودن بیشتر از $۱۰^{۵}$ ارگانیسم در هر گرم از غذا یا $۱۰^{۶}$ باکتری در هر گرم از مدفوع تأیید می شود.

درمان، پیشگیری و کنترل

عفونت های سیستمیک کلستریدیوم پرفرینجنس نظیر میوزیت و میکونکروزیس بایستی به طور تهاجمی با برطرف کردن تمام مواد خارجی، ضد عفونی کردن و برداشت تمام بافت های آلوده و نکروزه درمان شوند. از پنی سیلین با دُز بالا و فشار بالای اکسیژن برای کنترل عفونت ها استفاده می شود. استفاده از آنتی سرم منووالان آلفاتوکسین موفقیت آمیز نیست. علی رغم همه کوشش های درمانی، پیش آگهی در بیماران بسیار ضعیف است و مرگ ومیر از ۴۰ درصد تقریباً تا ۱۰۰ درصد گزارش شده است. بیمار یهای موضعی کلستریدیومی با وخامت کمتر، می توانند به طور موفقیت آمیزی با پنی سیلین درمان شوند.

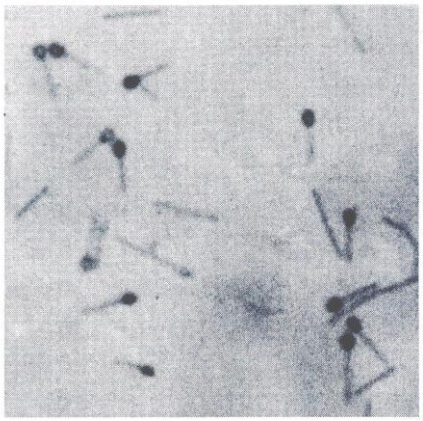
آنتی بیوتیک تراپی برای مسمومیت غذایی کلستریدیومی لازم نیست زیرا بیماری خود محدود شونده است (زیرا اسهال باعث شستن و حذف باکتری از روده می شود و باکتری های فلور نرمال مجدداً فعال می شوند).

پیشگیری و کنترل عفونت های کلستریدیوم پرفرینجنس به واسطه گستردگی این ارگانیسم ها مشکل است. لازمه ایجاد بیماری، ورود ارگانیسم به داخل بافت های مرده و ابقاء یک محیط بی هوازی مطلوب برای رشد باکتری است. بنابراین مراقبت صحیح از زخم ها و استفاده مناسب از آنتی بیوتیک می تواند بسیاری از عفونت های کلستریدیومی را را کنترل نماید.

کلستریدیوم تتانی

فیزیولوژی و ساختار

کلستریدیوم تتانی باسیل بزرگ، متحرک و اسپوردار است. ارگانیسم ها اسپورهای گرد و انتهایی تولید می کنند که به باکتری ظاهری شبیه به چوب طبل یا راکت تنیس می دهند (شکل۵–۱۰). برخلاف سایر کلستریدیوم ها، باسیل تتانی سخت رشد است و شناسایی آن مشکل می باشد زیرا این ارگانیسم به اکسیژن بی نهایت حساس است (بی هوازی مطلق). باکتری پروتئولیتیک است ولی قادر به تخمیر کربوهیدرات نیست.



شکل ۵-۱۰ رنگ آمیزی گرم از کلستریدیوم تتانی. به اسپور انتهایی توجه کنید.

پاتوژنز و ایمنی

اسپور باکتری وارد بافت شده، در شرایط بیهوازی به فرم رویشی تبدیل می شود. باکتری در هنگام تکثیر، تولید توکسین می نماید. کلستریدیوم تتانی دو نوع توکسین تولید میکند؛ ی همولیزین حساس به اکسیژن (تتانولیزین) و نوروتوکسین حساس به حرارت (تتانواسپاسمین). پلاسمید حامل ژن تتانواسپامین غیر کنژوگاتیو است. بنابراین سویه بدون توکسین نمی تواند به سویه توکسین دار تبدیل شوند. تتانولیزین توسط اکسیژن و کلسترول سرمی مهار می شود. تتانواسپاسمین در طی فاز رکود رشد تولید شده و وقتی که سلول لیز شود آزاد می گردد. این توکسین مسئول ایجاد تظاهرات کلینیکی کزاز است. تتانو اسپاسمین (توکسین A-B در زمان آزادسازی توسط سلول باکتری به دو زیر واحد سبک (زنجیره A) و سنگین (زنجیره B) شکسته می‌شود (توسط یک پروتئاز اندوژن)، دو زنجیره توسط یک باند دی سولفیدی و پیوندهای غیرکووالان به هم متصل هستند. بخش کربوکسی انتهایی زنجیره سنگین به گیرنده اسیدسیالیک (پلی سیالوگانگلیوزید) نورونی باند می شود و زنجیره سبک توکسین به سیتوزول سلول می شود. زنجیره سبک از انتهای اعصاب محیطی (سطحی) توسط مکانیسم انتقال اکسونی برگشتی به سمت سیستم عصبی مرکزی حرکت می کند. سپس از دندریت های پس سیناپسی آزاد شده و از شکاف های سیناپسی عبور می کند و در داخل وزیکول های انتهای عصبی پیش سیناپسی تجمع می یابد. در نتیجه تتانواسپاسمین مانع از آزادسازی نوروترانسمیترها (گاما آمینوبوتیریک اسید GABA و گلیسین) شده و بنابراین اسپاسم عضلانی ایجاد می شود (فلج اسپاستیک). این توکسین نمی تواند بر آزادسازی استیل کولین تأثیر بگذارد (برخلاف کلستریدیوم بوتولینوم). اتصال توکسین غیر قابل برگشت است، بنابراین برگشت عفونت به تشکیل انتهای جدید آکسون بستگی دارد.

اپیدمیولوژی

کلستریدیوم تتانی در همه جا پراکنده است. ارگانیسم در خاک حاصلخیز مشاهده شده و دستگاه گوارشی بسیاری از حیوانات و انسان (زود گذر یا موقتی) را کلنیزه می‌کند. اشکال فعال کلستریدیوم تتانی به شدت نسبت به اکسیژن حساس هستند ولی ارگانیسم ها به سهولت اسپورزایی می‌کنند و می توانند برای زمان طولانی در طبیعت باقی بمانند. تتانوس (کزاز) هنوز مسئول موارد مرگ و میر در بسیاری از کشورهای توسعه نیافته است در این کشورها واکسیناسیون در دسترس نیست و یا اقدامات پزشکی ضعیف است. تخمین زده می شود که بیشتر از یک میلیون مورد کزاز سالیانه در دنیا رخ می دهد که میزان مرگ و میر آن ۵۰- ۳۰٪ است. حداقل نیمی از مرگ و میرها در نوزادان رخ می‌دهد.

سندروم‌های بالینی

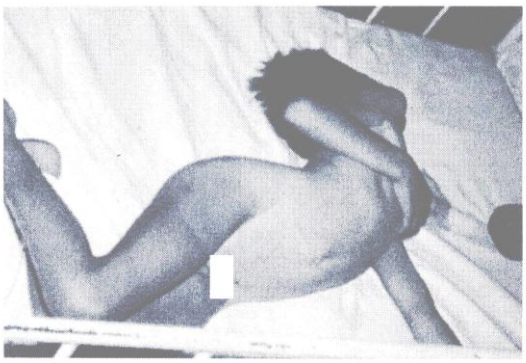
دوره کمون تتانوس از چند روز تا هفته ها متغیر است. طول دوره کمون مستقیماً به فاصله عفونت زخم اولیه از سیستم عصبی مرکزی بستگی دارد.

کزاز ژنرالیزه یا **عمومی:** معمول ترین فرم است. درگیری عضلات آرواره‌ای (قفل شدن فک) عمده ترین علامت در همه بیماران است. لبخند مسخره آمیز یا لبخند شیطانی از انقباض طولانی مدت عضلات صورت ناشی می شود (شکل۶-۱۰). علایم اولیه دیگر شامل تعریق، تحریک پذیری و اسپاسم کمری مداوم است (اپیستوتونوس) (شکل۷-۱۰). سیستم عصبی اتونومیک (غیر ارادی) در فرم شدیدتر بیماری درگیر می شود؛ در این حالت علایم و نشانه ها شامل آریتمی های قلبی، نوسان فشار خون، تعریق زیاد و دهیدراتاسیون است.

فرم دیگر از بیماری کلستریدیوم تتانی، کزاز موضعی است که در این نوع، بیماری به سیستم عضلانی محل عفونت اولیه محدود باقی می‌ماند. فرم دیگر بیماری کزاز مغزی (سفالیک) است که در این شکل مکان اولیه عفونت سر است. بر خلاف بیماران مبتلا به کزاز موضعی، پیش‌آگهی بیماران با کزاز سفالیک بسیار بد است.

شکل۶-۱۰ لبخند تمسخرآمیز در اثر اسپاسم فاسیال بیمار مبتلا به کزاز

کزاز نوزادان: به طور تیپیک با عفونت بند ناف در ارتباط است که به فرم ژنرالیزه پیشرفت می کند. مرگ و میر در کودکان از ۹۰٪ تجاوز می کند و نقائص تکاملی در کودکان بازمانده، دیده می شود. این بیماری تقریباً در کشورهای در حال توسعه دیده می شود.



شکل۷-۱۰کودک مبتلا به کزاز و اپیستوتونوس به دنبال اسپاسم های مداوم عضلات پشتی

تشخیص آزمایشگاهی

تشخیص تتانوس مانند سایر بیماری های کلستریدیومی بر اساس تظاهرات کلینیکی است. تشخیص میکروسکوپی یا جداسازی کلستریدیوم تتانی مفید است ولی غالباً موفقیت آمیز نیست. فقط حدود ۳۰٪ از بیماران مبتلا به تتانوس کشت های مثبت دارند؛ زیرا بیماری می تواند توسط ارگانیسم های نسبتاً کمی ایجاد شود و این ارگانیسم های کند رشد وقتی که در معرض هوا قرار گیرند به سرعت کشته می شوند. تولید توکسین توسط ایزوله ها را میتوان با تست خنثی سازی آنتی توکسین در موش تأیید نمود (روش تشخیصی که فقط در آزمایشگاه های رفرانس بهداشت عمومی انجام می‌شود).

درمان، پیشگیری و کنترل

مرگ ومیر تتانوس در طی قرن گذشته به طور پیوسته ای کاهش نشان داده است. بالاترین میزان مرگ ومیر در نوزادان و بیمارانی است که دوره کمون در آنها کمتر از یک هفته بوده است. درمان تتانوس تمیز کردن زخم اولیه، استفاده از مترونیدازول، ایمن سازی غیر فعال با ایمنوگلوبولین انسانی تتانوس و واکسیناسیون با توکسوئید تتانوس امکان پذیر است. مراقبت از زخم و تجویز مترونیدازول ، باکتری های تولید کننده توکسین را از بین برده و آنتی بادی های آنتی توکسین را خنثی می‌کند.

مترونیدازول و پنی سیلین اثر مشابهی دارند اما بعلت اینکه پنی سیلین از فعالیت GABA ممانعت می کند، بهتر است استفاده نشود. توکسین متصل به انتهای عصبی، از دسترس آنتی بادی ها محفوظ می ماند. بنابراین تأثیرات علامتی سم تا زمانی که وضعیت انتقال سیناپتیک به حالت اولیه برگردد، بایستی کنترل شود. واکسیناسیون شامل سه دوز توکسوئید کزاز و یک دوز یادآور هر ده سال یک بار، در پیشگیری از کزاز فوق العاده مؤثر است.

کلستریدیوم بوتولینوم

فیزیولوژی و ساختار

کلستریدیوم بوتولینوم عامل اتیولوژیک بوتولیسم، یک گروه هتروژن از باسیل های بی هوازی، سخت رشد و تولید کننده اسپور است. ارگانیسم ها بر اساس خصوصیات فنوتیپی و ژنتیکی به چهار گروه تقسیم بندی می شوند. از نظر آنتی ژنتیک هفت نوع توکسین (A تا G) دارند که بیماری انسانی با تیپ های A، B، E و F در ارتباط است (جدول ۵-۱۰). سایر گونه های کلستریدیایی که توکسین بوتولینوم تولید می کنند عبارتند از: کلستریدیوم بوتیریکوم (تیپE توکسین) کلستریدیوم باراتی (تیپF توکسین) و کلستریدیوم آرژانتینز (تیپ G توکسین).

جدول ۵-۱۰ طبقه بندی کلستریدیوم بوتولینم

گروه	نوع نوروتوکسین	خواص فنوتیپی
I	A,B,F	پروتئولیتیک، ساکارولیتیک
II	B,E,F	غیر پروتئولیتیک، ساکارولیتیک
III	C,D	پروتئولیتیک ضعیف، ساکارولیتیک
IV	G	پروتئولیتیک ضعیف، غیر ساکارولیتیک

پاتوژنز و ایمنی

شبیه توکسین تتانوس، توکسین کلستریدیوم بوتولینوم یک سم A-B مشتمل بریک زیر واحد بزرگ نوروتوکسین (زنجیره سبک یا زنجیره A) با فعالیت اندوپپتیداز و یک زیر واحد غیر توکسیک (زنجیره سنگین یا زنجیره B) است. توکسین بوتولینوم، برخلاف نوروتوکسین تتانی، توسط پروتئین غیر توکسیک که نوروتوکسین را از غیرفعال شدن توسط اسیدهای معده محافظت می کند، احاطه شده است. توکسین بوتولینوم در ساختمان و عمل به توکسین تتانوس شبیه است، فقط در سلول عصبی هدف با هم فرق دارند. کربوکسیل انتهایی پروتئین زنجیره سنگین به گیرنده اسیدسیالیک و گلیکوپروتئین نورونهای حرکتی متصل می شود و باعث تحریک آندوسیتوز مولکول توکسین می شود. بر خلاف تتانواسپاسمین نوروتوکسین بوتولینوم روی محل اتصال عصبی- عضلانی باقی مانده، اسیدی شدن اندوزوم باعث تحریک زنجیره سنگین و رها شدن زنجیره سبک می شود. این توکسین برای اعصاب کولینرژیک بسیار اختصاصی است. این توکسین با جلوگیری از آزاد شدن نوروترانسمیتر استیل کولین، انتقال عصبی در سیناپس های کولینرژیک سطحی را بلوکه می‌کند. از آنجایی که استیل کولین برای تحریک عضلات لازم است، علائم بالینی به صورت فلج شل است.

اپیدمیولوژی

کلستریدیوم بوتولینوم معمولاً از نمونه های آب و خاک سراسر دنیا جدا می شود. چهار فرم از بوتولیسم شناسایی شده است: (۱) فرم کلاسیک یا فرم منتقله از راه غذا، (۲) بوتولیسم نوزادان، (۳) بوتولیسم زخم، (۴) بوتولیسم تنفسی. اکثر موارد بوتولیسم منتقله از راه غذا با مصرف غذاهای کنسرو شده خانگی (توکسین تیپ A و B) و گاهگاهی با مصرف ماهی کنسرو شده (توکسین تیپE) در ارتباط هستند. غذا ممکن است فاسد به نظر نرسد ولی حتی چشیدن خیلی کم می تواند بیماری کلینیکی شدیدی را ایجاد کند.

بوتولیسم در کودکان با مصرف غذاهای آلوده شده با اسپورهای کلستریدیوم بوتولینوم (به خصوص عسل) در ارتباط است. میزان بروز بوتولیسم زخم نامشخص ولی یقیناً نادر است. بوتولیسم تنفسی مربوط به بیوتروریسم است. توکسین کلستریدیوم بوتولینوم به صورت ذرات اسپری و آئروسل تغلیظ می شود و در سلاح های بیولوژیک استفاده می گردد. بیماری تنفسی سریع ایجاد شده و قابلیت ایجاد مرگ و میر بالایی دارد.

سندروم های بالینی

بوتولیسم غذایی (منتقله از راه غذا)

بیماران مبتلا به بوتولیسم غذایی به طور تیپیک ۱ تا ۲ روز بعد از خوردن غذای آلوده ضعیف و گیج می شوند. علایم اولیه شامل تاری دید با مردمک متسع ثابت، دهان خشک (که به اثر کولینرژیک توکسین دلالت دارد)، یبوست و درد شکمی است. تب وجود ندارد. سستی دو طرفه پایین رونده عضلات محیطی در بیماران با بیماری پیشرفته ایجاد می شود (فلج شل) که مرگ اکثراً به طور معمول به فلج عضلات تنفسی نسبت داده می شود و بیماران در سراسر بیماری از نظر هوشیاری و آگاهی روانی، هوشیار باقی می مانند. در نتیجه اتصال غیر قابل برگشت توکسین و تأثیر طولانی مدت ممانعت کننده بر آزادی نوروترانسمیترهای تحریکی، ممکن است بیماری پیشرفت کند. بهبودی کامل در بیمارانی که در دوره اولیه باقی می مانند به چند ماه تا یک سال زمان احتیاج دارد، تا انتهای عصبی آسیب دیده مجدداً ترمیم شود. مرگ و میر در بیماران با بوتولیسم غذایی که زمانی به ۷ درصدرسیده بود، امروزه در نتیجه مراقبت های ویژه، به ۱۰ درصد کاهش یافته است.

بوتولیسم کودکان اولین بار در سال ۱۹۷۶ تشخیص داده شد. بر خلاف بوتولیسم غذایی، این بیماری توسط نوروتوکسینی که به وسیله کلستریدیوم بوتولینوم کلنیزه شده در دستگاه گوارش نوزادان تولید می‌گردد، ایجاد می شود. در عدم حضور میکروب های رقابت کننده روده ای، ارگانیسم می تواند در دستگاه گوارشی نوزادان مستقر شود. بیماری به طور تیپیک در نوزادان کمتر از

یک سال (بیشتر ۶-۱ ماهه) دیده می شود و نشانه ها به طور اولیه غیر اختصاصی هستند (مثل یبوست، گریه و نخوردن شیر). بیماری پیشرونده با فلج شل و ایست تنفسی ایجاد شود؛ با این حال مرگ و میر در موارد ثابت شده بوتولیسم نوزادان بسیار پایین است(۲-۱ درصد). بعضی از موارد مرگ و میر نوزادان که به دیگر وضعیت ها نسبت داده می شوند (مانند سندروم مرگ ناگهانی نوزادان) ممکن است واقعاً در اثر بوتولیسم باشد.

بوتولیسم زخم

همان طور که از اسمش پیداست بوتولیسم زخم در اثر تولید توکسین توسط کلستریدیوم بوتولینوم در زخم های آلوده ایجاد می شود. اگر چه نشانه های بیماری شبیه به آن چیزی است که در بیماری بوتولیسم غذایی گفته شد، اما دوره انکوباسیون این نوع عموماً طولانی تر است (۴ روز یا بیشتر) و نشانه های دستگاه گوارشی کمتر بارز هستند.

تشخیص آزمایشگاهی

تشخیص کلینیکی بوتولیسم وقتی تأیید می شود که یا ارگانیسم ایزوله گردد یا فعالیت توکسین نشان داده شود. بایستی کلستریدیوم بوتولینوم از مدفوع بیماران مبتلا به بوتولیسم غذایی و از غذاهای خورده شده جدا کرد. تستی وجود ندارد که بوتولیسم غذایی را بطور دقیق مشخص کند و اگر باشد حساسیت آن بیشتر از ۶۰ درصد نمی رسد. برعکس، وجود توکسین در سرم مبتلایان به بوتولیسم نوزادی بیش از ۹۰ درصد، تعیین کننده است.
برای جداسازی کلستریدیوم بوتولینوم از سایر ارگانیسم ها، می توان نمونه ها رابه مدت ۱۰ دقیقه در $۸۰^{\circ}C$ حرارت داده و سپس بر روی محیط های بی هوازی غنی شده کشت داد.کلستریدیوم بوتولینوم لیپاز تولید می کند، که این ویژگی منظره قوس قزح بر روی آگار حاوی زرده تخم مرغ را ظاهر می سازد. همچنین توانایی تخمیر گلوکز و هیدرولیز ژلاتین را دارد. اثبات تولید توکسین با انجام آزمایشات در موش انجام می شود.

نمونه های مدفوع، غذا و سرم بیماران نیز بایستی جهت فعالیت توکسین آزمایش شوند. به طور تیپیک، این کار در در آزمایشگاه رفرانس بهداشت عمومی و با استفاده از موش آزمایشگاهی انجام می گیرد. نمونه به دو قسمت تقسیم می شود و یک قسمت با آنتی توکسین مخلوط می شود. هر دو قسمت سپس به صورت داخل صفاتی به موش ها تلقیح می شوند. اگر کاربرد آنتی توکسین موش ها را محافظت کرد، فعالیت توکسین تأیید می شود.

درمان، پیشگیری و کنترل

بیماران بوتولیسمی به: (۱) تهویه مناسب، (۲) حذف ارگانیسم با مترونیدازول یا پنی سیلین، (۳) استفاده از آنتی توکسین تری والان بوتولینوم (برضد توکسین های E، B وA) احتیاج دارند، که این آنتی توکسین به توکسین در حال گردش در خون متصل می شود. نقش تهویه در کاهش قابل ملاحظه مرگ و میر مسلم است. آنتی بادی حفاظتی بعد از بیماری ایجاد نمی شود، بنابراین افراد به عفونت های ثانویه حساس هستند.
بیماری توسط تخریب اسپورهای موجود در غذا (عملاً غیرممکن است زیرا حرارت کافی نیست)، ممانعت از ژرمیناسیون اسپورها (با نگهداری غذا در pHاسیدی یا نگهداری در $۴^{\circ}C$ یا دمای پایین تر)، تخریب توکسین ایجاد شده (توسط حرارت دادن به مدت ۱۰ دقیقه در $۶۰^{\circ}C$-۱۰۰) کنترل می شود. بوتولیسم کودکان با مصرف عسل آلوده با اسپورهای کلستریدیوم بوتولینوم در ارتباط است، بنابراین کودکان با سن کمتر از یک سال نبایستی عسل بخورند.

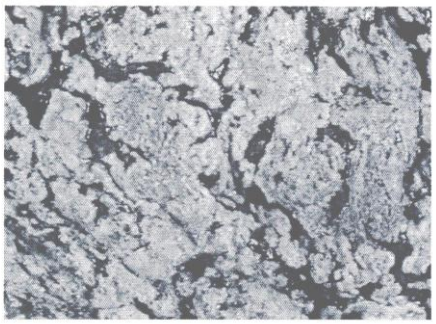
کلستریدیوم دیفیسیل

تا اواسط سال های دهه ۱۹۷۰ اهمیت کلینیکی کلستریدیوم دیفیسیل مورد توجه قرار نگرفته بود ولی امروزه مطالعات سیستمیک به وضوح نشان داده است که کلستریدیوم دیفیسیل تولیدکننده توکسین مسئول ایجاد بیماری های گوارشی مرتبط با

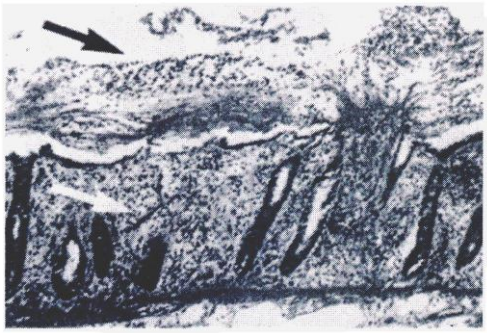
آنتی بیوتیک است. این بیماریها دارای طیف وسیعی از یک اسهال خود محدود شونده نسبتاً خوش خیم تا کولیت با غشاء کاذب تهدیدکننده زندگی و شدید می باشند (شکل۸-۱۰و شکل ۹-۱۰).

کلستریدیوم دیفیسیل دو نوع توکسین تولید می کند (جدول ۶-۵)؛ یک **انتروتوکسین** (توکسین A) و یک **سایتو توکسین** (توکسینB). انتروتوکسین برای نوتروفیل ها کموتاکتیک است و باعث اینفیلتراسیون لکوسیت های پلی مورفونوکلئر به داخل ایلئوم می شود که در نتیجه باعث آزادسازی سایتوکاین ها می گردد. توکسین A اثرات سایتوپاتیک بروی اتصالات سلولی دارد که باعث افزایش نفوذپذیری دیواره روده و در نتیجه اسهال می شود. سایتوتوکسین باعث دِپلیمریزاسیون اکتین می شود، که این امر تخریب اسکلت سلولی را هم در بدن و هم در شرایط ازمایشگاهی سبب میشود. به نظر نمی رسد تولید یک یا هر دو توکسین برای ایجاد بیماری کافی باشند. پروتئین لایه سطحی (SLP) در اتصال باکتری به اپیتلیوم روده ای نقش مهمی دارد که منجر به تولید توکسین و نهایتاً آسیب بافتی می شود. سایر فاکتورهای ویرولانس کلستریدیوم دیفیسیل در جدول۶-۱۰ خلاصه شده است.

کلستریدیوم دیفیسیل در خاک، آب و فاضلاب وجود دارد. این ارگانیسم قسمتی از فلور طبیعی روده اشخاص سالم(در مقادیر کم) و بیماران بستری در بیمارستان را تشکیل می دهد. بیماری در افرادی که آنتی بیوتیک دریافت می کنند ایجاد می شود زیرا این عوامل فلور نرمال روده را تغییر می دهند و در نتیجه سبب رشد فراوان کلستریدیوم دیفیسیل در روده شده یا بیماران به اکتساب کلستریدیوم دیفیسیل اگزوژن حساس تر می شوند. اگر ارگانیسم ها در کولون تکثیر یابند و توکسین هایشان را در آنجا تولید کنند بیماری ایجاد می گردد.



شکل۸-۱۰ کولیت مرتبط با آنتی بیوتیک. برش عرضی از لومن کولون. پلاک های سفیدی از فیبرین یا موکوس و سلول های التهابی که روی سطح مخاط طبیعی روده را پوشانده اند مشاهده می شود.



شکل۹-۱۰ کولیت مرتبط با آنتی بیوتیک ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل برش بافت شناسی از کولون نوعی پاسخ التهابی شدید با ظاهر پلاک مانند (فلش سیاه) را روی مخاط روده (فلش سفید) نشان می دهد. رنگ آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین

پس افراد در معرض خطر؛ کسانی هستند که تحت درمان با آنتی بیوتیک (به خصوص بتالاکتام ها و کلیندامایسین) هستند که سبب رشد بیش از حد کلستریدیوم دیفیسیل می شود. عفونت های اگزوژن از طریق فرد به فرد در بیمارستان گسترش می یابند. عفونت های اندوژن با رشد فراوان سویه های تولیدکننده توکسین بعد از درمان آنتی بیوتیکی عفونت های دیگر روی می دهد. عفونت دیفیسیل در همه جای دنیا گسترده است و بروز فصلی ندارند.

جدول ۶-۱۰ فاکتورهای ویرولانس مرتبط با کلستریدیوم دیفیسیل	
فاکتورهای ویرولانس	**فعالیت بیولوژیک**
انتروتوکسین (توکسین A)	ایجاد کموتاکسی، القای تولید سایتوکاین با افزایش ترشحات مایعات، تولید نکروز هموراژیک
سایتوتوکسین (توکسین B)	القای دپلیمریزاسیون اکتین با از بین رفتن اسکلت سلولی
فاکتور اتصال	واسطه اتصال به سلول های کولون انسانی
هیالورونیداز	ایجاد فعالیت هیدرولیتیک
تشکیل اسپور	امکان بقای ارگانیسم تا ماهها در محیط بیمارستان

اختصاصی ترین تست برای بیماری کلستریدیوم دیفیسیل، سنجش فعالیت توکسین است. ترکیبی از تست های تشخیصی به منظور ایجاد حداکثر حساسیت برای تشخیص کلنیزاسیون کلستریدیوم دیفیسیل به کار گرفته می شود. جداسازی باکتری از کشت مدفوع نمی تواند علت بیماری باشد، تشخیص انتروتوکسین و سیتوتوکسین با روش های مختلف ایمنولوژیک را جایگزین روش کشت سلول کرده اند.

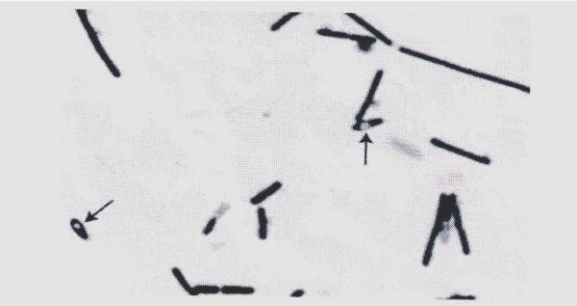
قطع مصرف آنتی بیوتیک (مثل آمپی سیلین، کلیندامایسین) عموماً برای تسکین بیماری خفیف کفایت می کند. در حالی که برای کنترل بیماری وخیم درمان اختصاصی با مترونیدازول یا وانکومایسین ضروری است. عود بیماری ممکن است در بیش از ۳۰- ۲۰ درصد از بیماران بعد از تکمیل درمان رخ دهد، زیرا اسپورهای کلستریدیوم دیفیسیل به درمان آنتی بیوتیکی مقاوم هستند. درمان مجدد با همان آنتی بیوتیک غالباً موفقیت آمیز است. پیشگیری از بیماری مشکل است زیرا ارگانیسم عموماً در بیمارستان‌ها به خصوص در نواحی نزدیک بیماران (تخت و حمام) وجود دارد. اسپور ارگانیسم می تواند محیط را برای ماه های بسیاری آلوده کند و منبع اصلی شیوع بیمارستانی بیماری ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل باشد. تمیز کردن دقیق و کامل اتاق های بیمارستان بایستی بعد از ترخیص بیماران عفونی با کلستریدیوم دیفیسیل انجام گیرد.

سایرگونه‌های کلستریدیایی

بسیاری از کلستریدیوم های دیگر با بیماری های مهم کلینیکی در ارتباط هستند. ویرولانس این گونه ها به واسطه عوامل زیر است: توانایی زنده ماندن در مجاورت اکسیژن به وسیله تولید اسپور، تولید توکسین و آنزیم های مختلف. فاکتورهای ویرولانس تولید شده در گونه های مهم کلستریدیوم در جدول۷-۵ خلاصه شده است. کلستریدیوم سپتیکوم (شکل۱۰-۱۰) پاتوژن مهم منحصر به فردی است، زیرا عامل ایجاد میونکروز غیر ترومایی است و غالباً در بیماران مبتلا به سرطان کولون مخفی و لوسمی حاد و در بیماران دیابتی وجود دارد. اگر استحکام غشاء موکوسی روده مختل شود و نیز اگر بدن بیماران قادر به بروز پاسخ مؤثر به ارگانیسم نباشد، کلستریدیوم سپتیکوم می تواند به درون بافت انتشار یافته و به سرعت در آنجا تکثیر نماید. اکثر بیماران یک دوره برق آسا دارند و درعرض یک تا دو روز بعد از بروز تظاهرات اولیه می میرند. کلستریدیوم ترتیوم یکی دیگر از کلستریدیوم های مهم است که در خاک وجود دارد. در ارتباط با زخم های ترومایی آلوده (زخم های ناشی از جنگ و آلوده شدن زخم به خاک) است. باکتری می تواند روی محیط های کشت در شرایط هوازی رشد کند.

جدول ۷-۱۰ فاکتورهای ویرولانس مرتبط با سایر گونه های کلستریدیومی	
گونه ها و سایر فاکتورهای ویرولانس	**فعالیت بیولوژیک**
سپتیکوم	
توکسین الفا	نکروز و توکسین همولیتیک
توکسین بتا	داکسی ریبونوکلئاز مقاوم به حرارت

توکسین گاما	هیالورونیداز
توکسین دلتا	همولیزین حساس به اکسیژن
نورامینداز	تغییر گلیکوپروتئین های غشای سلول
سوردلی	
لسیتیناز	فسفولیپاز C
همولیزین	فعالیت همولیتیک حساس به اکسیژن
فیبرینولیزین	تخریب بافتی
توکسین مرگبار بتا	فعالیت نکروتیک انتروتوکسین
هموراژیک	فعالیت هموراژیک سایتوتوکسین
هیستولیتیکوم	
توکسین الفا	توکسین نکروز دهنده و غیر همولیتیک
توکسین بتا	کلاژناز
توکسین گاما	پروتئاز
توکسین دلتا	الاستاز
توکسین اپسیلن	همولیزین حساس به اکسیژن
نوی آی	
توکسین الفا	توکسین نکروز دهنده
توکسین بتا	لستیناز، نکروز دهنده، همولیتیک
توکسین گاما	لستیناز، نکروز دهنده، همولیتیک
توکسین دلتا	همولیزین حساس به اکسیژن
توکسین اپسیلن	لیپاز
توکسین زتا	همولیزین
توکسین اتا	تروپومیوزین (تخریب پروتئین‌های میوزین و تروپومیوزین عضله)
توکسین تتا	لسیتیناز
باراتی	
توکسین بوتولینوم	نوروتوکسین
بوتیریکوم	
توکسین بوتولینوم	نوروتوکسین



شکل ۱۰-۱۰ کلستریدیوم سپتیکوم. به اسپورها (فلش) یا باسیل توجه کنید

خلاصه

خلاصه‌ی کلستریدیوم تتانی	
فیزیولوژی و ساختار باسیل های گرم مثبت با اسپورهای انتهایی (ظاهر چوب طبل) بی‌هوازی مطلق (سلول های رویشی به اکسیژن بسیار حساس هستند) از نمونه های بالینی به سختی جدا می‌شود **ویرولانس** تشکیل اسپور تتانواسپاسمین (نوروتوکسین حساس به حرارت، مهار رهایی واسطه‌های عصبی مانند گاما آمینوبوتیریک اسید، گلیسین) برای سیناپس‌های مهاری تتانولیزین (همولیزین مقاوم به حرارت با عملکرد ناشناخته) **اپیدمیولوژی** فراگیر، اسپورها در اکثر خاک ها مشاهده می شوند و می توانند در مجرای معدی- روده‌ای انسان و حیوانات کلنیزه شوند. تماس با اسپورها زیاد است اما بیماری به استثنای کشورهای عقب مانده و جاهایی که انجام واکسیناسیون به درستی صورت نمی‌گیرد و مراقبت پزشکی اندک است، غیر شایع می باشد. افرادی که از ایمنی مناسبی برخوردار نیستند بیشتر از همه در معرض خطر قرار دارند.	**بیماری ها** **کلستریدیوم تتانی** **کزازموضعی:** اسپاسم عضلانی محدود به نواحی عفونت اولیه **کزاز نوزادان:** در اثر عفونت به دلیل بریدن بند ناف، با مرگ و میر بالا **کزاز سفالیک** **کزاز عمومی** **تشخیص** تشخیص بر اساس یافته ای بالینی صورت می گیرد. اسمیر و کشت از حساسیت کمتری برخوردار است. سم کزاز و آنتی بادی ضد آن را نمی‌توان شناسایی کرد. **درمان، پیشگیری و کنترل** درمان نیازمند تمیز کردن زخم‌ها، درمان آنتی بیوتیکی (مترونیدازول) ایمونیزاسیون غیر فعال با گلوبولین ضد سم و واکسیناسیون با سم ضعیف شده کزاز می باشد. پیشگیری از طریق واکسیناسیون شامل سه دوز از توکسوئید کزاز و یادآوری هر ۱۰ سال یکبار

خلاصه‌ی کلستریدیوم بوتولینوم	
فیزیولوژی و ساختار باسیل های اسپوردار گرم مثبت بی هوازی مطلق (سلول‌های رویشی بسیار به اکسیژن حساس هستند). نیازمندی های رشدی بالا قادر به تولید یکی از هفت توکسین بوتولیسم است (A- G) سویه های مرتبط با بیماری انسان تولید لیپاز می کنند، پروتئین های شیر را هضم، ژلاتین را هیدرولیز و گلوکز را تخمیر می کنند. **ویرولانس** تشکیل اسپور	**بیماری‌ها** **بوتولیسم غذایی:** علائم به صورت دید تار با مردمک متسع ثابت، دهان خشک، یبوست، درد شکمی و پیشرفت به سمت سستی دو طرفه و پایین رونده عضلات محیطی و فلج شدن **بوتولیسم نوزادان:** شروع با علائم غیر اختصاصی (مثل یبوست و گریه ضعیف و نقص در رشد) و به سمت فلج شل و ایست تنفسی **بوتولیسم زخم:** علائم شبه بوتولیسم غذایی است ولی دوره انکوباسیون در این نوع طولانی تر و علائم گوارشی کمتر **بوتولیسم تنفسی:** در معرض قرار گرفتن با توکسین بوتولینوم باعث بروز علائم شلی (فلج شل، مشکل ریوی) می شود و مرگ ومیر بالایی دارد.

توکسین بوتولیسم (مانع از رهایی واسطه های عصبی استیل کولین)
توکسین (C3,C2)

اپیدمیولوژی
فراگیر، اسپورهای کلستریدیوم بوتولینوم در سراسر خاک های جهان وجود دارد.
بیماری های انسانی مرتبط با سموم A ، B ، E و F هستند.
بوتولیسم نوزادان بیشتر از سایر موارد روی می دهد.

تشخیص
بوتولیسم با جداکردن ارگانیسم یا شناسایی توکسین در فرآورده های غذایی یا مدفوع و سرم بیمار تشخیص داده می شود.

درمان، پیشگیری و کنترل
استفاده از مترونیدازول یا پنی سیلین، آنتی توکسین بوتولیسم سه ظرفیتی و تهویه تنفسی.
جلوگیری از تشکیل اسپور در غذا با نگهداری آن درpH اسیدی، افزودن قند (مانند نگهدارنده) یا نگهداری درسرمای ۴ درجه یا پایین تر
توکسین حساس به حرارت در اثر حرارت دادن غذا به مدت ۱۰ دقیقه در ۶۰ تا ۱۰۰ درجه از بین می رود.
بوتولیسم نوزادان در ارتباط با مصرف غذاهای آلوده (به ویژه عسل) روی می دهد. اطفال کمتر از یک سال نباید عسل و غذاهای حاوی عسل را مصرف نمایند.

خلاصه‌ی کلستریدیوم دیفیسیل

فیزیولوژی و ساختار
باسیل های اسپوردار گرم مثبت
بی هوازی مطلق (سلول های رویشی بسیار به اکسیژن حساس هستند).

ویرولانس
مراجعه به (جدول۶-۱۰)

اپیدمیولوژی
ارگانیسم فراگیر است.
در افراد سالم با نسبت اندکی در روده کلنیزه می شود. (کمتر از ۵ درصد)
در صورت مصرف زیاد آنتی بیوتیک رشد آن سریع می شود و متعاقباً بیماری آغاز می شود. (عفونت درون زاد)
اسپورها در اتاق بیماران عفونی (به ویژه در اطراف تختخواب و حمام) قابل شناسایی است.
این وضعیت منبع ایجاد عفونت بیرون زا را فراهم می آورد.

بیماری ها
اسهال مرتبط با آنتی بیوتیک: اسهال شدید ۵ تا ۱۰ روز پس از مصرف آنتی بیوتیک (مخصوصاً کلیندامایسین، پنی سیلین و سفالوسپورین) شروع می شود، ممکن است خود محدود شونده یا بسیار طولانی باشد.
کولیت با غشای کاذب: فرم شدیدی از کلستریدیوم دیفیسیل با اسهال شدید و کرامپ های شکمی و تب و پلاک های سفید (غشاء کاذب) در کولونوسکوپی روی بافت کولون دیده می شود. که در واقع زیر مجموعه ای از اسهال مرتبط با مصرف آنتی بیوتیک است.

تشخیص
بیماری کلستریدیوم دیفیسیل با جداسازی ارگانیسم یا شناسایی سایتوتوکسین یا انتروتوکسین در مدفوع بیمار، قابل شناسایی است.

درمان، پیشگیری و کنترل
آنتی بیوتیک باید قطع شود.
درمان با مترونیدازول یا ونکومایسین در مواقع شدید بیماری انجام می شود.
اسپورها تحت تأثیر آنتی بیوتیک قرار نمی گیرند
اتاق بیمارستان باید به دقت (پس از آن که بیمار عفونی مرخص شد) ضد عفونی گردد.

خلاصه‌ی بالینی کلستریدیوم پرفرینجنس
عفونت بافت نرم **سلولیت:** ادم موضعی و اریتما موضعی با تولید گاز در بافت نرم؛ عموماً بدون درد **میوزیت چرکی:** تجمع چرک در ماهیچه های سطحی بدون نکروز یا علائم سیستمیک **گاستروانتریت** **مسمومیت غذایی:** دردهای شکمی و اسهال آبکی بدون تب و تهوع و استفراغ، کوتاه و خود محدود شونده **انتریت نکروزان:** حاد، درد شکمی همراه با نکروز تخریب کننده ژوژنوم **گانگرن گازی(قانقاریا)**

باکتری‌های گرم مثبت، بدون اسپور و بی‌هوازی

باسیل های بدون اسپور و کوکسی‌های گرم مثبت بی‌هوازی، گروه ناهمگونی هستند که به طور مشخص پوست و سطوح مخاطی را کلنیزه می کنند(جدول ۸-۱۰). این ارگانیسم ها پاتوژن های فرصت طلب و مسئول عفونت های درون زا هستند که معمولاً در مخلوطی از باکتری های هوازی و بی هوازی به دست می آیند. اکثر این بی هوازی ها نیازهای غذایی خاصی دارند و به آرامی روی محیط های آزمایشگاهی رشد می کنند. بنابراین جداسازی و تشخیص اختصاصی سوش ها مشکل می باشد.

جدول۸- ۱۰ باکتری های گرم مثبت بی هوازی مهم	
ارگانیسم	**تاریخچه پیدایش**
کوکسی بی هواز ی	
آنائروکوکوس فاین گلدیا میکروموناس پپتواسترپتوکوکوس چلی فرلا	کوکسی بی هوازی به نام میکروبیولوژیست آمریکایی اس- فاین گلد میکرو یعنی بسیار کوچک، موناس یعنی سلول (سلول بسیار کوچک) پپتو، هضم (هضم استرپتوکوکوس) به نام میکروبیولوژیست آلمانی کی، اچ، چلی فر
باسیل های بی هوازی	
اکتینومایسس	اکتینو یعنی رشته، مایسس یعنی قارچ (رشته های حاوی شاخه تجمع یافته در گرانول ها)
بیفیدوباکتریوم	بیفیدوس یعنی شکاف، باکتریون یعنی باسیل کوچک (ناشی از خورد شدن شاخه ها)
یوباکتریوم	یو یعنی مفید یا سودمند (باسیل که به طور نرمال حضور دارد)
لاکتوباسیلوس	لاکتو یعنی شیر (ارگانیسم موجود در شیر که تولیدکننده اسیدلاکتیک در اثر تخمیر است). همچنین اسید لاکتیک محصول اصلی تخمیر در این باکتری ها است
موبیلونکوس	موبیلیس یعنی قادر به حرکت، متحرک، انکوس یا قلاب (باسیل متحرک و خمیده)
پروپیونی باکتریوم پروپیونیکوم	اسید پروپیونیک (اسید پروپیونیک اولین متابولیت تولیدی در تخمیر)

کوکسی های گرم مثبت بی هوازی

سابقاً تمام کوکسی های بی هوازی مربوط به جنس پپتواسترپتوکوکوس بودند(جدول ۹-۱۰). این تقسیم بندی بر اساس مورفولوژی، رنگ آمیزی گرم و ناتوانی رشد در حضور اکسیژن بود. این کوکسی های گرم مثبت معمولاً حفره دهانی، مجرای معدی- روده ای، مجرای اداری ـ تناسلی و پوست را کلنیزه می کنند. آنها زمانی عفونت ایجاد می کنند که از مکان خود به نواحی استریل بدن منتقل شوند. برای مثال، باکتری هایی که راه های هوایی فوقانی را کلنیزه می کند، می توانند سینوزیت و پلوروپنومونی، باکتر ی های موجوددر روده می توانند عفونت داخل شکمی، باکتری های موجود در مجرای ادراری ـ تناسلی می توانند اندومتریت، آبسه های لگنی و سالپنژیت، باکتری های موجود در پوست می توانند سلولیت و عفونت نرم ، و باکتری هایی که به جریان خون وارد می شوند می توانند عفونت هایی در استخوان و ارگان های توپر ایجاد کنند(شکل ۱۰-۱۰).

تأیید آزمایشگاهی عفونت پپتواسترپتوکوکوس توسط سه عامل تعیین می شود:

(۱) باید از آلودگی نمونه بالینی با پپتواسترپتوکوک های فلورطبیعی سطوح مخاطی جلوگیری کرد.

(۲) نمونه باید برای جلوگیری از نابودی ارگانیسم ها، در یک ظرف عاری از اکسیژن جمع آوری و انتقال داده شود.

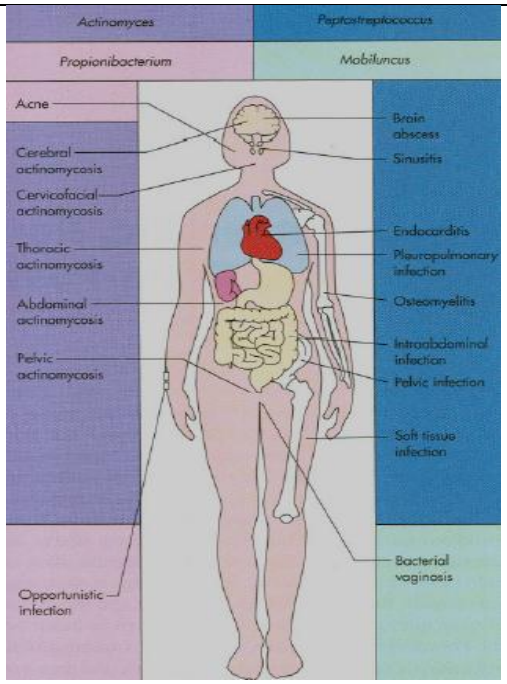
(۳) نمونه ها بر روی محیط های غنی (محیط های مغذی). برای مدت طولانی (۵ تا ۷ روز) کشت داده شود.

برخی گونه های استافیلوکوکوس و استرپتوکوکوس در ابتدا فقط در محیط بی هوازی رشد می کنند. این ارگانیسم ها بـه خـوبی در محیط دارای ۱۰%CO_2 رشد می کنند، با وجود این به عنوان بی هوازی طبقه بندی شـوند. مشـکلی کـه بـا ایـن ارگانیسـم هـا مشاهده می شود این است که آنها در مقایسه با پپتواسترپتوکوک ها مقاومت آنتی بیوتیکی بیشتری نشان می دهند.

اعضای جنس پپتواسترپتوکوکوس یا کوکسی های بیهوازی معمولاً به پنی سیلین، مترونیدازول، ایمی پـنم و کلرامفنیکـل حسـاس هستند. آنها به سفالوسپورین های وسیع الطیف، کلیندامایسین، اریترومایسـین و تتراسـیکلین هـا حساسـیت متوسـطی دارنـد و بـه آمینوگلیکوزیدها مقاوم می باشند. بعلت اینکه اکثر عفونت ها با این ارگانیسم ها، چند میکروبی هستند، درمان چنـد آنتـی بیـوتیکی علیه باکتری های هوازی و بی هوازی معمولاً انجام می شود.

جدول ۹- ۱۰ طبقه بندی جدید کوکسی های بی هوازی کـه قـبلاً در جـنس پپتواسـترپتوکوکوس بودند.

طبقه بندی قدیم	طبقه بندی جدید
پپتواسترپتوکوکوس آن آئروبیوس	تغییر نکرده است
پپتواسترپتوکوکوس آساکارولیتیک	چله فرلا اسکارولیتیکا
پپتواسترپتوکوکوس ماگنوس	فاین گولدیاماگنا
پپتواسترپتوکوکوس میکروس	میکروموناس میکروس
پپتواسترپتوکوکوس پروتی	آناایروکوکوس پروتی



شـکل ۱۰-۱۰ بیمـاری هـای مـرتبط بـا پپتواسـترپتوپتوکوکوس. اکتینومیسـس، پروپیـونی بـاکتر و موبیلونکـوس کـه همگـی باکتریهای گرم مثبت، بدون اسپور و بیهوازی هستند.

باسیل های گرم مثبت، بدون اسپور و بی هوازی

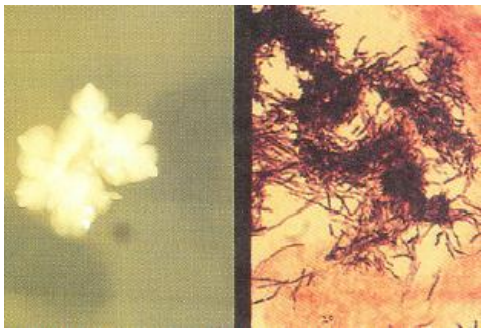
باسیل های گرم مثبت بدون اسپور مجموعه ای از با کتری های بی هوازی اختیاری هستند که پوست و سطوح مخاطی را کلنیزه می کنند(جدول۱۰-۱۰). اکتینومایسس، موبیلونکوس، لاکتوباسیلوس و پروپیونی باکتریوم از پاتوژن های فرصت طلب هستند در حالی که اعضای جنس بیفیدوباکتریوم و یوباکتریوم از نمونه های کلینیکی جدا می شوند اما بندرت در انسان بیماری ایجاد می کنند.

جدول ۱۰-۱۰ باسیل های گرم مثبت بدون اسپور بی هوازی	
گونه های اکتینومایسس	اکتینومایکوزیس (سرویکوفاسیال، توراسیک، شکمی، لگنی، سیستم عصبی مرکزی)
گونه های پروپیونی باکتریوم	آکنه، کانالیکولیت لاکریمال (التهاب مجرای اشکی)، عفونت های فرصت طلب
گونه های موبیلونکوس	واژینوز باکتریایی، عفونت های فرصت طلب
گونه های لاکتوباسیلوس	اندوکاردیت، عفونت های فرصت طلب
گونه های یوباکتریوم	عفونت های فرصت طلب
گونه های بیفیدوباکتریوم	عفونت های فرصت طلب

اکتینومایسس

فیزیولوژی و ساختار

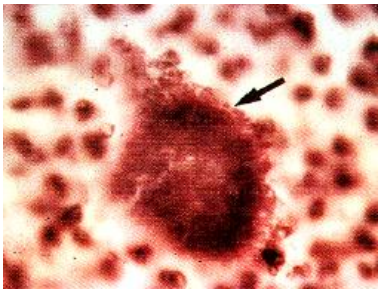
اکتینومایسس ها باسیل های گرم مثبت بی هوازی اختیاری یا شدیداً بی هوازی مطلق و غیر اسید فست هستند (در مقابل از نظر مورفولوژیکی شبیه گونه های نوکاردیا هستند)، به آرامی در محیط کشت رشد می کنند، و تمایل به ایجاد عفونت مزمن و پیشرونده دارند. این ارگانیسم ها زمانی که از نمونه های کلینیکی یا کشت جدا می شوند به طور تیپیک اشکال رشته ای باریک یا هیف دارند (شبیه قارچ ها)(شکل ۱۱-۱۰).این ارگانیسم ها باکتری های واقعی هستند زیرا فاقد میتوکندری و غشاء هسته می باشند و از طریق تقسیم دوتایی تولید مثل می کنند. توسط پنی سیلین مهار شده ولی توسط آنتی بیوتیک های ضد قارچی مهار نمی شوند. گونه های متعددی از آن شرح داده شده اند: اکتینومایسس اسرائیلی، اکتینومایسس مایری، اکتینومایسس نیوزیلندی، اکتینومایسس اودونتولیتیکوس و اکتینومایسس ویسکولوس مسئول اکثر عفونت های انسانی می باشند. فقط مایری شدیداً بی هوازی است. گونه های دیگر می توانند به طور هوازی رشد کنند اما در شرایط بی هوازی بهتر رشد می کنند.



شکل ۱۱-۱۰کلنی های اکتینومایسس- ماکروسکوپی (شکل چپ) و رنگ آمیزی گرم (شکل راست)

پاتوژنز و ایمنی

اکتینومایسس ها در مجرای تنفسی فوقانی، مجرای معدی- روده ای و مجرای تناسلی زنان کلنیزه میشوند. این باکتری ها به طور طبیعی بر روی سطح پوست وجود ندارند. ارگانیسم ها بیماریزائی کمی دارند و فقط زمانی باعث بیماری می شوند که سدهای مخاطی طبیعی به واسطه تروما، جراحی یا عفونت تخریب شده باشند. بیماری ایجاد شده توسط اکتینومایسس، **اکتینومایکوزیس** نامیده می شود. اکتینومایکوزیس به واسطه پیشرفت ضایعات گرانولوماتوز مزمن چرکی و آبسه هایی که به وسیله مجاری سینوسی به هم متصلند شناسایی می شود. ظاهر میکروسکوپی کلنی های این ارگانیسم ها که شبیه دانه های شن است و غالباً در آبسه ها و مجاری سینوسی دیده شوند.این کلنی ها، **گرانول های سولفور** نامیده می شوند(شکل ۱۲-۱۰). آنها زرد یا نارنجی به نظر می رسند و در واقع توده ای از رشته های ارگانیسم هستند که توسط کلسیم فسفات به هم دیگر متصل شده اند. مناطق چرکی توسط بافت گرانوله و فیبروزه احاطه شده که به سطح بافت درگیر قوام سخت و خشکی می دهد.

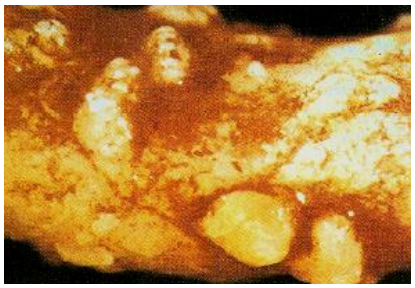


شکل۱۲-۱۰ دانه سولفور حاصل از مجرای سینوسی در بیمار مبتلا به اکتینومایکوزیس- به باسیل های رشته ای باریک در اطراف دانه له شده توجه نمایید.

اپیدمیولوژی

عفونت اکتینومایکوزیس اندوژن بوده و از طریق شخص به شخص یا یک منبع خارجی مانند خاک یا آب منتقل نمی شود. بیماری بر مبنای اعضای درگیر دسته بندی شده اند. عفونت سرویکوفاسیال در بیمارانی که بهداشت دهانی ضعیف دارند یا کسانی که تحت پروسه سخت دندانپزشکی یا ترومای دهانی قرار گرفته اند دیده می شود. در این بیماران، اکتینومایسس های دهانی به بافت بیمار حمله کرده و مراحل عفونی شروع می شود.

بیماران مبتلا به عفونت توراسیک عموماً سابقه ای از آسپیراسیون دارند، بیماری از ریه ها شروع شده و سپس به بافت های مجاور منتشر می شود. عفونت های شکمی معمول ترین نوع در بیمارانی می باشد که تحت جراحی معدی- روده ای و ترومای شکم قرار گرفته اند. عفونت های لگنی می تواند تظاهر ثانویه اکتینومایکوزیس شکمی باشد یا ممکن است عفونت اولیه در خانمی با ابزار داخل رحمی باشد (شکل ۱۳-۱۰). عفونت های سیستم عصبی مرکزی (CNS) معمولاً به واسطه انتشار خونی از بافت آلوده از قبیل ریه ها ایجاد می شود.



شکل۱۳-۱۰ گونه های اکتینومایکوز می توانند روی سطح اجسام خارجی مانند ابزار درون رحمی مستقر شوندو منجر به ایجاد اکتینومایکوزیس لگنی کردند.

بیماری های بالینی

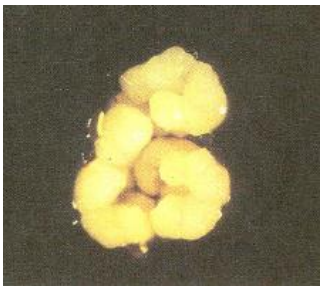
اکثر موارد اکتینومایکوزیس نوع **سرویکوفاسیال** هستند (شکل ۱۴-۱۰). بیماری ممکن است به صورت عفونت چرکزای حاد یا نسبتاً بدون درد به آرامی پیشرفت کند. بافت متورم با فیبروز و اسکار به همراه تخلیه مجاری سینوسی در ناحیه کنار فک وگردن احتمال وجود اکتینومایکوزیس خواهد بود. علایم **اکتینومایکوزیس توراسیک** غیر اختصاصی هستند. آبسه ها ممکن است در اوایل بیماری در ریه تشکیل شوند و سپس به بافت های مجاور پیشرفت کنند.**اکتینومایکوزیس شکمی** می تواند در سر تاسر شکم منتشر شود و هر سیستم یا ارگانی را درگیر کند. **اکتینومایکوزیس لگنی** می تواند به صورت واژینیت، آبسه های لوله های فالوپ یا انسداد رحمی باشد. متداول ترین تظاهر اکتینومایکوزیس سیستم عصبی مرکزی تشکیل آبسه منفرد مغزی است. اما مننژیت، امیمای ساب دورال و آبسه های اپی دورال نیز دیده می شوند.

شکل۱۴-۱۰ بیمار مبتلا به اکتینومایکوز سرویکوفاسیال. به مجرای تخلیه شونده توجه نمایید.

تشخیص آزمایشگاهی

تأیید آزمایشگاهی اکتینومایکوزیس غالباً مشکل می باشد. هنگام جمع آوری نمونه های کلینیکی باید مراقب بود که نمونه ها با اکتینومایسس هایی که بخشی از فلور نرمال سطوح مخاطی هستند آلوده نشود. از آنجا که ارگانیسم ها در گرانول های سولفور و بافت های درگیر پراکنده شده اند باید هنگام نمونه گیری مقداری زیادی از بافت و چرک جمع آوری شود. اگر گرانول های سولفور در مجرای سینوسی یا در بافت موجود باشند، باید بین دو لام شیشه ای له شده و رنگ آمیزی و در زیر میکروسکوپ بررسی شوند. باسیل های شاخه دار، و ظریف همراه گرانول های حاشیه‌ای دیده می شوند.

اکتینومایسس ها مشکل پسند هستند و به آهستگی تحت شرایط بی هوازی رشد می کنند، رشد ارگانیسم ها ۲ هفته یا بیشتر طول می کشد(کلنی ها سفید با سطح گنبدی). مدت انکوباسیون یک هفته یا بیشتر ، و مشابه دندان آسیا می باشد (شکل ۱۵-۱۰). گونه های خاص اکتینومایسس می توانند توسط تست های بیوشیمیایی افتراق داده شوند. تعیین این که باکتری ایزوله شده عضوی از جنس اکتینومایسس است، ضروری می باشد.



شکل۱۵-۱۰تظاهر شبیه دندان آسیا در کلنی های اکتینومایسس اسرائیلی پس از یک هفته انکوباسیون مرفولوژی شاخصی برای کلنی باکتری محسوب می شود.

درمان، پیشگیری و کنترل

درمان اکتینومایکوزیس ترکیبی از جراحی عمقی بافت درگیر و استفاده طولانی مدت (۴ تا ۱۲ ماه) از آنتی بیوتیک ها است. اکتینومایسس ها به پنی سیلین (آنتی بیوتیک انتخابی) اریترومایسین و کلیندامایسین حساس هستند. اکثر گونه ها به مترونیدازول مقاوم هستند و در برابر تتراسیکلین ها فعالیت متفاوتی دارند. حتی در بیمارانی که تخریب بافتی وسیع دارند پاسخ بالینی به درمان خوب است. وضعیت خوب بهداشتی دهان و پیشگیری با آنتی بیوتیک، زمانی که دهان یا مجرای معدی – روده ای ضربه دیده باشند، خطر این عفونت ها را کمتر کند.

پروپیونی باکتریوم

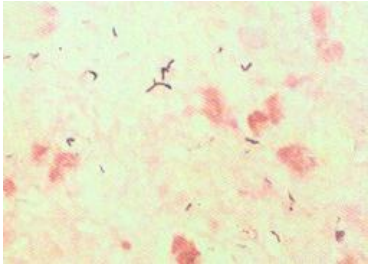
پروپیونی باکتریوم ها، باسیل های گرم مثبت کوچکی هستند که غالباً به صورت رشته کوتاه یا توده قرار می گیرند (شکل ۱۶-۱۰). آنها معمولاً بر روی پوست (برخلاف اکتینومایسس)، ملتحمه، گوش خارجی، اوروفارنکس و مجرای تناسلی زنان یافت می شوند. ارگانیسم های بی هوازی یا تحمل کننده هوا، غیرمتحرک و کاتالاز مثبت هستند و قادرند کربوهیدرات ها را تخمیر کرده و به عنوان محصول اصلی، پروپیونیک اسید تولید کنند (از این رو به این نام نامیده می شوند). متداول ترین گونه های جداشده پروپیونی باکترها، پروپیونی باکتریوم اکنس و پروپیونی باکتریوم پروپیونیکوس هستند.

پروپیونی آکنس عامل ۲ نوع عفونت می باشد:

(۱) آکنه در نوجوانان و بالغین جوان

(۲) عفونت فرصت طلب در بیماران دارای پروتزهای مصنوعی (مثلاً دریچه های مصنوعی قلب یا مفاصل) یا لوله های داخل رگی (مثلاً کاتترها، شانت های مغزی نخاعی).

پروپیونی باکترها معمولاً از کشت خون نیز جدا می شوند، که نشانه آلودگی با باکتری های پوست هنگام خونگیری می باشد.



شکل ۱۶-۱۰رنگ آمیزی گرم از پروپیونی باکتریوم از کشت خون

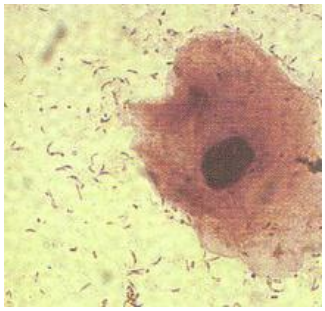
نقش اصلی پروپیونی باکتریوم در آکنه تحریک پاسخ التهابی می باشد. تولید پپتیدی با وزن مولکولی پایین توسط باسیل های ساکن در فولیکول های چربی، باعث جذب لکوسیت ها می شود. سپس فاگوسیته شده باسیل ها و به دنبال آزادی آنزیم های هیدرولیتیک باکتریایی (لیپازها، پروتئازها، نورآمینیدازها و هیالورونیداز) باعث تسریع در پاسخ التهابی می شود و به گسیختگی فولیکول می انجامد. زمانی که پروپیونی باکتریوم پروپیونیکوس به حیوان آزمایشگاهی تزریق شود، بیماری و التهاب مجرای اشکی و آبسه ایجاد می کند.

پروپیونی باکتری ها می توانند روی اکثر محیط های معمولی رشد کنند. اگرچه ممکن است ۵-۲ روز برای نمایان شدن کلنی وقت لازم است. باید مراقب بود نمونه با ارگانیسم هایی که به طور طبیعی بر روی پوست یافت می شوند، آلوده نشود. کاتتر یا سایر ابزار خارجی بدن می توانند کانونی برای این پاتوژن های فرصت طلب باشد.

آکنه به تمیز کردن پوست بستگی ندارد، زیرا ضایعه در داخل فولیکول های چربی است. به این دلیل آکنه اصولاً با استعمال موضعی بنزیل پراکسید و آنتی بیوتیک ها کنترل می شود. تأثیر اریترومایسین و کلیندامایسین ثابت شده است.

موبیلونکوس

اعضای این جنس باسیل های گرم منفی اجباری یا گرم متغیر خمیده با انتهای باریک هستند (شکل ۱۷-۱۰) بر خلاف ظاهرشان در نمونه های رنگ شده به صورت باسیل های گرم مثبت دسته بندی می شوند زیرا: (۱) دیواره سلولی گرم مثبت را دارند. (۲) فاقد اندوتوکسین هستند. (۳) به وانکومایسین، کلیندامایسین، اریترومایسین و آمپی سیلین حساس، اما به کلیستین مقاوم هستند. ارگانیسم هایی مشکل پسند می باشند و حتّی بر روی محیط های غنی شده با سرم اسب یا خرگوش به آرامی رشد می کنند. دو گونه موبیلونکوس کورتیزی و موبیلونکوس مولیریس در انسان شناسایی شده اند. این ارگانیسم ها به تعداد کم در مجرای تناسلی کلنیزه می شود، ولی در زنان مبتلا به **واژینوز باکتریایی** (واژینیت) به تعداد فراوان وجود دارند. ظاهر میکروسکوپی آنها شاخص مفیدی برای تشخیص بیماری است، اما نقش دقیق این ارگانیسم ها در بیماری زایی واژینوز باکتریایی مشخص نیست.



شکل ۱۷-۱۰ رنگ آمیزی گرم از موبیلونکوس، باکتری ها خمیده و دارای انتهای نقطه ای

لاکتوباسیلوس

گونه های لاکتوباسیلوس، باسیل های بی هوازی اختیاری یا شدیداً بی هوازی هستند. آنها به عنوان قسمتی از فلور طبیعی دهان، معده، روده و مجرای ادراری – تناسلی یافت می شوند. متداول ترین ارگانیسم های جدا شده در نمونه های ادرار و کشت های خون می باشند. به علت این که لاکتوباسیل ها معمول ترین ارگانیسم موجود در مجرای پیشابراه هستند وجود آنها در کشت های ادرار، دلیل آلودگی نمونه می باشد. حتی زمانی که تعداد زیادی از ارگانیسم ها حضور داشته باشند. دلیل این که لاکتوباسیل ها به ندرت باعث عفونت مجرای ادرار می شوند این است که آنها قادر به رشد در ادرار نیستند. تهاجم به داخل جریان خون در یکی از ۳ حالت زیر رخ می دهد: (۱) باکتریمی زودگذر از منبع ادراری تناسلی (مثلاً بعد از تولد نوزاد یا روش ژنیکولوژیکی) (۲) اندوکاردیت (۳) باکتریمی فرصت طلب در بیمار تضعیف شده ایمنی.

درمان اندوکاردیت و عفونت های فرصت طلب مشکل است، زیرا لاکتوباسیل ها به ونکومایسین مقاوم هستند (آنتی بیوتیک فعال علیه گرم مثبت ها)، توسط سایر آنتی بیوتیک ها مهار می شوند ولی نمی میرند. ترکیبی از پنی سیلین با یک آمینوگلیکوزید برای فعالیت باکتریسیدی توصیه شده است.

بیفیدوباکتریوم و یوباکتریوم

گونه های بیفیدوباکتریوم و یوباکتریوم معمولاً در اروفانکس، روده بزرگ و واژن یافت می شوند. این باکتری ها می توانند از نمونه های کلینیکی جدا شوند ولی پتانسیل بیماریزایی بسیار پایینی دارند و معمولاً از نظر بالینی آلودگی های بی اهمیتی ایجاد می کنند. تأیید نقش اتیولوژیک آنها در عفونت نیازمند این است که جداسازی ارگانیسم ها به تعداد زیاد از چندین نمونه در غیاب سایر ارگانیسم های پاتوژن تکرار گردد.

باکتری های گرم منفی بی هوازی

باسیل ها و کوکسی های گرم منفی بی هوازی شامل جنس های متعددی می باشد که که بسیاری از این جنس ها مجدداً دسته بندی شده اند. مهم ترین بی هوازی های گرم منفی که مجرای تنفسی فوقانی، مجرای گوارشی و مجرای ادراری تناسلی انسان را کلونیزه می کنند باسیل های جنس باکتروئیدیس، فوزوباکتریوم، پورفیرومونـاس، پروتلا و کوکسی های جنس ویلونلا می باشند (کادر ۱– ۱۰). بی هوازی ها در هر کدام از این مناطق غالب بوده و ۱۰۰–۱۰ برابر باکتری های هوازی می باشند. گونه های بی هوازی نیز بی شمار هستند و بیش از ۵۰۰ گونه مختلف از بی هوازی های گرم منفی در این مناطق آناتومیک حضور دارند. علی رغم فراوانی و تنوع این باکتری ها اغلب عفونت به وسیله تعداد کمی از گونه ها ایجاد می شوند (جدول ۱۱–۱۰). از بین این پاتوژن ها مهم ترین آنها باکتروئیدس فراژیلیس نمونه شاخص پاتوژن‌های بی هوازی اندوژن می باشد.

فیزیولوژی و ساختار

زمانی جنس باکتروئیدس شامل تقریباً ۵۰ گونه بود ولی بسیاری از این گونه ها امروزه به جنس های جدید انتقال یافته اند. ویژگی شایع در گونه هایی که در جنس باکتروئیدس قرار دارند تحریک رشد توسط ۲۰٪ صفرا است. گونه های حساس به صفرا مجدداً طبقه بندی شده اند، مثل پورفیرومونـاس (باسیل پیگمانته و غیر ساکارولیتیک) و پروتلا (باسیل پیگمانته و بدون پیگمان و ساکارولیتیک).

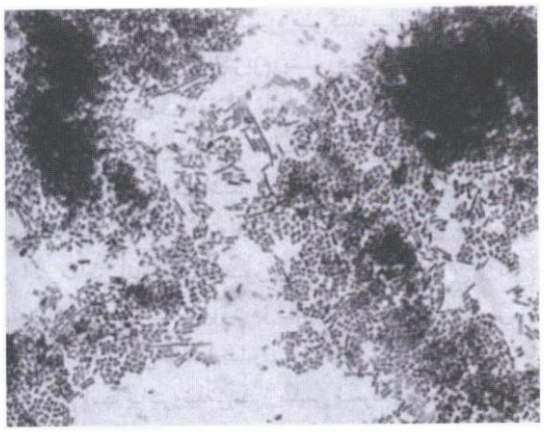
باکتروئیدس فراژیلیس مهم ترین عضو این جنس، از نظر اندازه و شکل پلئومورف است (شکل ۱۸–۱۰). سایر باسیل های گرم منفی می توانند بسیار کوچک (مانند گونه های پروتلا) و یا طویل باشند (مانند فوزوباکتریوم) (شکل ۱۹–۱۰). اغلب بی هوازی های گرم منفی در رنگ آمیزی گرم به طور ضعیف رنگ می‌گیرند. بنابراین نمونه های رنگ آمیزی شده باید به طور دقیق بررسی شوند. اگر چه گونه های باکتروئیدس در کشت سریع رشد می کنند اما سایر باسیل های گرم منفی بی هوازی سخت گیر بوده و کشت ها باید برای مدت سه روز یا بیشتر انکوبه شوند تا باکتری ها قابل تشخیص گردند.

باکتروئیدس ها دارای ساختار دیواره سلولی تیپیک گرم منفی هستند که می تواند به وسیله کپسول پلی ساکاریدی احاطه شود. ترکیب اصلی دیواره سلولی لیپوپلی ساکارید سطحی (LPS) می باشد. در مقایسه با مولکول های LPS فوزوباکتریوم و باسیل های گرم منفی هوازی، گلیکولیپید باکتروئیدس دارای فعالیت اندوتوکسینی کمتر بوده و یا فاقد فعالیت اندوتوکسینی می باشد. از آنجا که ترکیب لیپید A در LPS فاقد گروه های فسفات روی باقی مانده گلوکزامین است و تعداد اسیدهای چرب متصل به قندهای آمینی کاهش یافته است که هر دو فاکتور برای کاهش فعالیت پیروژنیک لازم و ملزوم هم هستند.

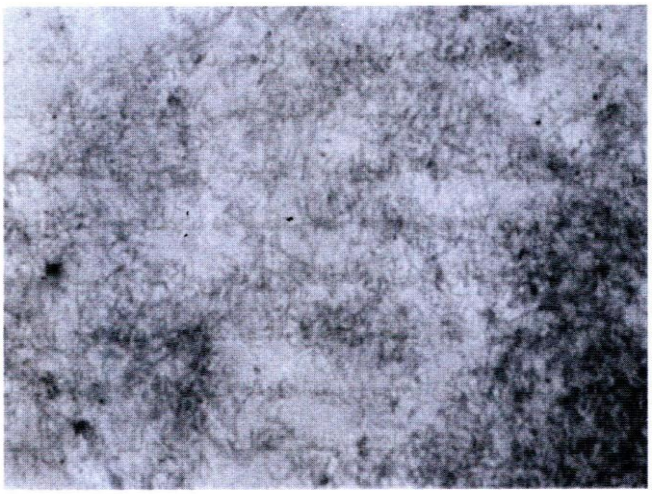
کوکسی های بی هوازی به ندرت از نمونه های کلینیکی جدا می شوند مگر مواقعی که به عنوان آلودگی حضور داشته باشند. اعضاء جنس ویلونلا بی هوازی های غالب در ناحیه اوروفارنکس هستند ولی مسئول کمتر از ۱٪ تمامی بی هوازی های جدا شده در نمونه های کلینیکی هستند.

کادر ۱- ۱۰ بی هوازی های گرم منفی مهم	
ارگانیسم	**تاریخچه پیدایش**
باکتروئیدس	باکتری میله ای یا چماق، ایدس (باسیل شکل)
باکتروئیدس فراژیلیس	فراژیلیس یعنی نازک (مربوط به کلونی های ظریف)
باکتروئیدس تتایوتاأُمیکرون	اشاره به حروف یونانی
باکتروئیدس دیستاسونیس	به نام کاشف باکتریولوژیست رومانیایی دیس تاسو
باکتروئیدس فوزوباکتریوم	فوزو یعنی دوکی شکل، باکتریون یعنی باسیل کوچک (باسیل کوچک دوکی شکل)
باکتروئیدس نوکلئاتوم	نوکلئاتوم یعنی دارای هسته، اشاره به کلونی های شفاف
باکتروئیدس نکروفوروم	ایجاد کننده نکروز
پورفیروموناس	پورفیروس یعنی بنفش، موناس یعنی تک (باسیل پیگمان دار)
پورفیروموناس آساکارولیتکا	قادر به تخمیر قند نمی باشد
پورفیروموناس ژنژیوالیس	ژنژیوالیس یعنی دهانی
پورفیروموناس پروتلا	پروتلا به نام میکروبیولوژیست فرانسوی پرووت
پورفیروموناس اینترمدیا	اینترمدیوس یعنی متوسط (مثلاً به عنوان یکی از سه زیر گونه باکتروئیدس ملانینوژنکوس نموده است: زیرگونه ملانینوژنیکوس، زیر گونه اینترمدیوس، آساکارولیتیکوس
پورفیروموناس ملانینوژنیکوس	ملاس، سیاه، و ژینکوس یعنی تولید کننده رنگ سیاه
پورفیروموناس بی ویا	بی ویوس یعنی دارای دو راه، ساکارولیتیک و پروتولیتیک
پورفیروموناس دیسنس ویلونلا پاروولا	دیسنس یعنی دارای دو راه، پروتولیتیک و ساکارولیتیک به نام باکتریولوژیست فرانسوی ویولون کسی که برای اولین بار ارگانیسم را جدا کرد، پاروولا: بسیار

جدول ۱۰-۱۰ باکتری های گرم منفی بی هوازی شایع در بیماری های انسانی	
عفونت ها	**باکتری ها**
سر و گردن	باکتروئیدیس اورولیتیکوس فوزوباکتریوم نوکلئاتوم فوزوباکتریوم نکروفوروم پورفیروموناس ژنژیوالیس پورفیروموناس آساکارولیتیک پروتلا اینترمدیا پروتلا ملانینوجنیکا ویلونلا پاروولا
داخل شکمی	باکتروئیدیس فراژیلیس باکتروئیدیس تتایوتائومیکرون پروتلا ملانینوجنیکا
تناسلی	باکتروئیدیس فراژیلیس پروتلای بی ویا پروتلا دی سی ینس
پوست و بافت نرم	باکتروئیدیس فراژیلیس
باکتریمی	باکتروئیدیس فراژیلیس باکتروئیدیس تتایوتائومیکرون گونه های فوزوباکتریوم



شکل ۱۸-۱۰ باکتروئیدس فراژیلیس. ارگانیزم ها دارای ظاهر باسیل های گرم منفی، پلی مورف با رنگ خفیف مشاهده می شوند.



شکل ۱۹- ۱۰ فوزوباکتریوم نوکلئاتوم. ارگانیزم ها دارای انتهای کشیده و نوک تیز هستند (مانند دوک).

پاتوژنز و ایمنی

علی رغم تنوع گونه های بی هوازی که بدن انسان را کلونیزه کرده اند تعداد نسبتاً کمی از آنها مسئول ایجاد بیماری هستند. برای مثال باکتروئیدس دیستاسونیس و باکتروئیدس تتایوتائومیکرون گونه های غالب باکتروئیدیس هستند که در مجرای گوارش یافت می شوند در حالی که بیشتر عفونت های داخل شکمی باکتروئیدس فراژیلیس ارگانیسمی که عضو فرعی فلور دستگاه گوارش است همراه می باشند. افزایش ویرولانس این باکتری و سایر بی هوازی های پاتوژنیک در ارتباط با فاکتورهای ویرولانس متنوعی می باشد که رغبت ارگانیسم ها را به بافت میزبان، فرار از پاسخ های ایمنی میزبان و تخریب بافت را تسهیل می کند (جدول۱۱-۱۰).

ادهسین ها

گونه های باکتروئیدس فراژیلیس و پروتلا ملانینوجنیکوس می توانند به طور مؤثری نسبت به سایر بیهوازی ها به سطوح پریتونئال متصل شوند زیرا سطح آنها با کپسول پلی ساکاریدی پوشیده شده است. باکتروئیدس فراژیلیس و سایر گونه های باکتروئیدس مانند پورفیرومونـاس ژنژیوالیس می توانند به وسیله پیلی و فیمبریه به سلول های اپی تلیال متصل شوند. فیمبریه پورفیرومونـاس ژنژیوالیس برای القاء سایتوکاین های التهابی مثلTNF-α و IL-1β مهم است.

جدول ۱۱- ۱۰ فاکتورهای ویرولانس در باسیل های گرم منفی بی هوازی	
فاکتورهای ویرولانس	**باکتری ها**
ادهسین	
کپسول	باکتروئیدیس فراژیلیس، پروتلا ملانینوجنیکا
فیمبریه	باکتروئیدیس فراژیلیس، پورفیرومونـاس ژنژیوالیس
هماگلوتینین	پورفیرومونـاس ژنژیوالیس
لکتین	فوزوباکتریوم نوکلئاتوم
مقاومت در برابر سمیت اکسیژن	
سوپراکسید دیسموتاز	بسیاری از گونه ها
کاتالاز	بسیاری از گونه ها

ضد فاگوسیت	
کپسول	باکتروئیدیس فراژیلیس، پروتلاملا نینوجنیکا
پروتئازهای ضد IgA ، IgM و IgG	گونه های پورفیرومونـاس، گونه های پروتلا
لیپوپلی ساکارید	گونه های فوزوباکتریوم
سوکسینیک اسید	بسیاری از گونه ها
تخریب بافتی	
فسفولیپاز C	فوزوباکتریوم نکروفوروم
همولیزین ها	بسیاری از گونه ها
پروتئازها	بسیاری از گونه ها
کلاژناز	بسیاری از گونه ها
فیبرینولیزین	بسیاری از گونه ها
نورآمینداز	بسیاری از گونه ها
هپارینـاز	بسیاری از گونه ها
کندرویتین سولفات	بسیاری از گونه ها
گلوکورونیداز	بسیاری از گونه ها
ان استیل گلوکز آمینداز	بسیاری از گونه ها
اسیدهای چرب فرار	بسیاری از گونه ها
توکسین	
سم انتروتوکسین	باکتروئیدیس فراژیلیس

محافظت در برابر فاگوسیتوزیس

کپسـول پلـی سـاکاریدی ایـن ارگانیسـم هـا شـبیه سـایر کپسـول هـای باکتریـایی ضـد فاگوسـیت مـی باشـد. بـه عـلاوه اسـیدهای چـرب بـا زنجیـره کوتـاه (ماننـد سوکسـینیک اسـید) کـه در طـی متابولیسـم بـی هـوازی تولیـد مـی شـوند فاگوسـیتوز و کشـتن داخـل سـلولی را مهـار مـی کننـد. نهایتـاً پروتئازهـای تولیـد شـده بـه وسـیله بعضـی گونـه هـای پورفیرومونـاس و پروتلا ایمونوگلوبولین ها را تخریب می کنند.

محافظت علیه سمیت اکسیژن

بی هوازی هایی کـه قـادر بـه ایجـاد بیمـاری هسـتند عمومـاً مـی تواننـد اکسـیژن را تحمـل کننـد. کاتـالاز و سـوپر اکسـید دیسـموتاز کـه بـه ترتیـب پراکسـید هیـدروژن و رادیکـال هـای آزاد سوپراکسـید (O_2^-) را غیـر فعـال مـی کننـد، غیـر فعال می کنند، در بعضی گونه های پاتوژن حضور دارند.

تخریب بافتی

آنزیم هـای سیتوتوکسـیک متنـوعی از بـی هـوازی هـای گـرم منفـی ترشـح مـی شـود. بسـیاری از ایـن آنـزیم هـا هـم در ایزوله های بیمـاری زا و هـم در غیربیمـاری زا یافـت مـی شـوند. بـا وجـود توانـایی ایـن ارگانیسـم هـا در تخریـب بـافتی و غیرفعـال کـردن ایمونوگلوبـولین هـا بـه عـلاوه مقاومـت در برابـر سـمیت اکسـیژن (سوپراکسـید دیسـموتاز) احتمـالاً نقـش مهمی در پاتوژنز عفونت های بی هوازی های بازی می کند.

تولید توکسین

گونه های انتروتوکسینوژنیک باکتروئیدس فراژیلیس که عامل اسهال هستند، توکسین متالوپروستازی روی حساس به حرارت دارند (توکسین باکتروئیدس فراژیلیس {BFT}). این توکسین باعث تغییر شکل در اپیتلیوم روده ای از طریق آرایش جدید F– اکتین شده که منجر به تحریک ترشح کلر و از دست رفتن مایعات می گردد.

اپیدمیولوژی

به طوری که گفته شد کوکسی ها و باسیل های گرم منفی بی هوازی به تعداد زیاد در بدن انسان کلونیزه می شوند. نقش های مهم متنوع آنها در این مناطق شامل تثبیت فلور باکتریال ساکن، ممانعت از کلونیزه شدن ارگانیسم های پاتوژن از منابع اگزوژن و کمک در هضم غذا می باشد. این ارگانیسم های مخاط طبیعی هنگامی که از مکان های اندوژن خود به مکان های استریل حرکت می کنند، بیماری های جدی ایجاد می نمایند. بنابراین ارگانیسم های شناخته شده به عنوان فلور می توانند به وسیله ضربه یا بیماری از سطوح موکوسی نرمال به بافت های استریل یا مایعات استریل انتشار یابند.

همانگونه که انتظار می رود این عفونت های اندوژن به وسیله حضور پلی میکروبیال ارگانیسم ها تشخیص داده می شوند. به هر حال مهم است که بدانیم مخلوط ارگانیسم های حاضر بر روی سطوح موکوسی سالم با آنچه در بافت های بیمار دیده می شود متفاوت است. ویرولانس بالقوه ارگانیسم های پاتوژن و توانایی آنها در ایجاد بیماری به آنها در سطوح موکوسی محل عفونت مربوط می باشد. برای مثال باکتروئیدس فراژیلیس که اغلب با پلور و پولمونری، عفونت های ژنیتال و داخل شکمی همراه بوده و به ندرت از اوروفارنکس و مجرای ژنیتال افراد سالم جدا می شود.

بیماری های بالینی

عفونت های دستگاه تنفس

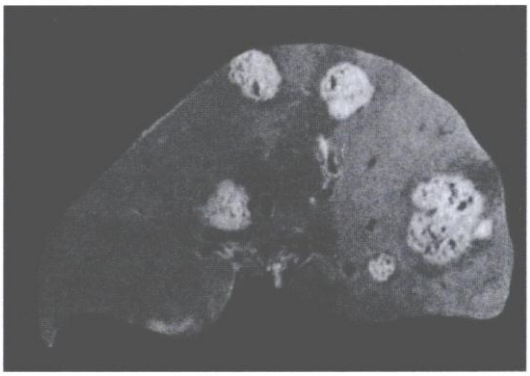
بیش از نیمی از عفونت های مزمن سینوس ها و گوش ها و همه عفونت های دندانی شامل مخلوطی از بی هوازی های گرم منفی هستند و پروتلا، پورفیرومونـاس، فوزوباکتریوم و باکتروئیدس های غیر فراژیلیس به طور شایع تر جدا می شوند. بی هوازی ها کمتر از عفونت های مجرای تنفسی تحتانی جدا می شوند مگر آن که سابقه ای از آسپیراسیون ترشحات دهانی وجود داشته باشد.

آبسه های مغزی

عفونت های بی هوازی مغز به طور تیپیک همراه با سابقه ای از اتیت یا سینوزیت مزمن می باشند که به وسیله مدارک رادیولوژیک تصدیق می شود. بی هوازی هایی که بیشتر در این عفونت های چند میکروبی دیده می شوند گونه های پروتلا، پورفیرومونـاس و فوزوباکتریوم (به علاوه پپتواسترپتوکوکوس و کوکسی های هوازی) می باشند.

عفونت های داخل شکمی

از بین باکتری هایی که از این عفونت جدا می شوند (شکل ۳– ۷) باکتروئیدس فراژیلیس ارگانیسم شایع است. سایر بی هوازی های مهم شامل باکتروئیدس تتایوتائومیکرون و پروتلا ملانینوجنیکوس به علاوه پپتواسترپتوکوک ها و باکتری های هوازی می باشند.



شکل ۲۰- ۱۰ آبسه کبدی به دلیل باکتروئیدس فراژیلیس.

عفونت های تناسلی

باکتری های بی هوازی متعددی مسئول ایجاد عفونت در مجرای تناسلی زنان هستند (عفونت هایی چون بیماری هایی مثل بیماری های التهابی لگن، آبسه ها، اندومتریت، عفونت های زخم های جراحی). پروتلا بی ویا و پروتلا دی سینس شایع هستند. باکتروئیدس فراژیلیس به طور شایع تر مسئول تشکیل آبسه ها می باشد.

عفونت های پوست و بافت نرم

اگر چه باکتری های بی هوازی جز فلور نرمال پوست نیستند (بر خلاف پپتواستریپتوکوک ها و پروپیونی باکتریوم) ولی آنها می توانند با گازگرفتگی یا از ضربه وارد شوند. در بعضی موارد ارگانیسم ها به سادگی زخم را کلونیزه می کنند بدون این که بیماری ایجاد کنند. در سایر موارد کلونیزاسیون ممکن است سریعاً به سمت بیماری های تهدیدکننده مانند میونکروز پیشرفت کند (شکل ۲۱-۱۰). باکتروئیدس فراژیلیس اغلب با بیماری های شاخص همراه است.

شکل۲۱-۱۰ عفونت پلی میکروبیال که شامل باکتروئیدس فراژیلیس و سایر بی هوازی هاست. عفونت از بیضه ها شروع و به سرعت به سمت بالاتنه و پایین ران پخش می شود و موجب میونکروز گسترده می شود.

باکتریمی

زمانی بی هوازی ها مسئول بیش از ۲۰٪ موارد باکتریمی شاخص از نظر کلینیکی بوده اند ولی امروزه کمتر از ۱ تا ۳ درصد چنین بیماری هایی را ایجاد می کنند. کاهش انسیدانس بیماری به طور کامل شناخته نشده است ولی احتمالاً می تواند به استفاده وسیع و گسترده آنتی بیوتیک هایی وسیع الطیف مربوط باشد. بی هوازی هایی که اغلب از کشت های خون جدا می شوند، باکتروئیدس فراژیلیس، باکتروئیدس تتایوتامیکرون و گونه های فوزوباکتریوم می باشند.

گاستروانتریت

گونه های تولیدکننده انترتوکسین باکتروئیدیس فراژیلیس می توانند منجر به اسهال آبکی خود محدود شونده باشند. اکثر عفونت ها در کودکان کمتر از ۵ سال دیده می شود ولی از ابتلای بالغین هم گزارشاتی بوده است.

تشخیص آزمایشگاهی

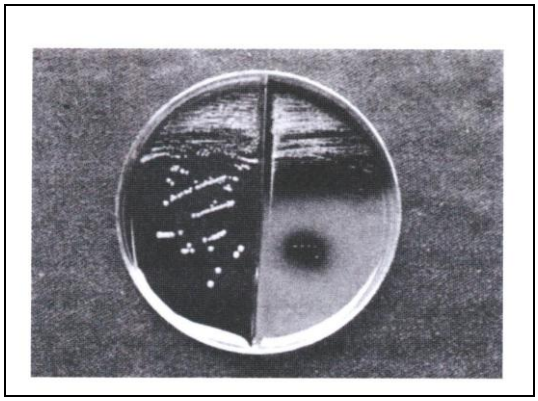
میکروسکوپی

آزمایش میکروسکوپی نمونه ها از بیماران مشکوک به عفونت های بی هوازی می تواند مفید باشد. اگر چه ممکن است باکتری ها به طور ضعیف و نامنظم رنگ آمیزی شوند ولی یافتن باسیل های گرم منفی پلئومورف می تواند برای اطلاعات اولیه مفید باشد.

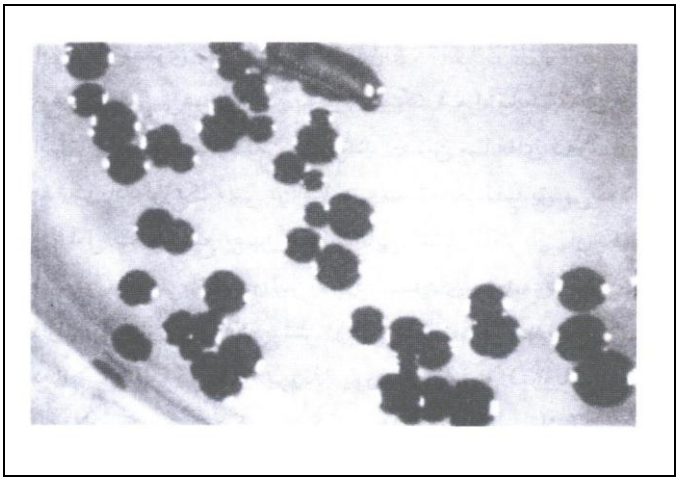
کشت

نمونه ها باید در سیستم فاقد اکسیژن جمع آوری و به آزمایشگاه منتقل شوند و باید سریعاً در محیط اختصاصی برای به دست آوردن بی هوازی های تلقیح شده و در محیطی بی هوازی انکوبه شوند. به علت این که بیشتر عفونت های بی هوازی اندوژن هستند جمع آوری نمونه ها مهم می باشد و بنابراین سایر نمونه ها با جمعیت باکتریایی نرمال حاضر بر روی سطوح موکوسی مجاور آلوده می شوند. همچنین نمونه ها باید در محیطی مرطوب نگهداری شوند زیرا خشک شدن باعث از دست رفتن قابل توجه باکتری می گردد.

اغلب باکتروئیدس ها سریع رشد می کنند و باید در مدت ۲ روز تشخیص داده شوند در حالی که سایر بی هوازی های گرم منفی ممکن است مدت زمان طولانی تری انکوبه شوند. به علاوه در بعضی مواقع به دست آوردن همه باکتری ها از نظر کلینیکی مشکل است زیرا ارگانیسم های متفاوتی در عفونت های چندمیکروبی حضور دارند. استفاده از محیط های انتخابی به دست آوردن اغلب بی هوازی های مهم را آسان کرده است (شکل ۲۲- ۱۰) به علاوه محیط غنی شده با خون لیز شده باعث تحریک تولید پیگمان و ارگانیسم های نظیر پورفیرومونا‌س و پروتلا می شود (شکل ۲۳- ۱۰).



شکل ۲۲- ۱۰ رشد باکتروئیدیس فراژیلیس بر روی باکتروئیدیس بایل اسکولین آگار. اکثر باکتری های هوازی و بی هوازی به وسیله صفرا و جنتامایسین موجود در محیط ممانعت می شوند. در صورتی که گروه باکتروئیدیس فراژیلیس در اثر صفرا تقویت شده و به جنتامایسین مقاوم هستند و می توانند اسکولین را هیدرولیز نموده و رسوب سیاه رنگی را تولید نمایند.



شکل ۲۳- ۱۰رشد پروتلا روی محیط آگار خوندار لیز شده به پیگمان های سیاه کلونی توجه کنید.

شناسایی بیوشیمیایی

شناسایی گروه باکتروئیدس فراژیلیس می تواند بر اساس شاخص های زیر انجام شود: (۱) رنگ آمیزی گرم و مورفولوژی کلونی (۲) مقاوت به کانامایسین، وانکومایسین و کلیستین (۳) تحریک رشد در ۲۰٪ صفرا، شناسایی قطعی این گروه و سایر بی هوازی های گرم منفی بر اساس استفاده از سیستم های بیوشیمیایی آماده تجاری که فعالیت آنزیم های تشکیل شده را اندازه گیری می کنند، می باشد. کروماتوگرافی گاز گاهی مفید بوده وبر اساس تکنیک ساده برای تشخیص محصولات فرعی متابولیکی (اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه) می تواند به عنوان تست بیوشیمیایی مکمل استفاده شود.

درمان، پیشگیری و کنترل

درمان آنتی بیوتیکی همراه با مداخله جراحی، راه اصلی کنترل عفونت های بی هوازی می باشد. بتا – لاکتاماز به وسیله همه اعضا گروه باکتروئیدس فراژیلیس بسیاری گونه های پروتلا، پورفیرومونـاس و برخی فوزوباکتریوم ها تولید می شود. این آنزیم مقاومت باکتری به پنی سیلین و بسیاری از سفالوسپورین ها را ایجاد می کند. آنتی بیوتیکی که مهم ترین فعالیت را در برابر باسیل های گرم منفی بی هوازی دارد: مترونیدازول، کار با پنم ها (مثل ایمی پنم) مهارکننده بتالاکتامازها (پیپراسیلین- تازوباکتام)است. مقاومت به کلیندامایسین در باکتروئیدس ها که به وسیله پلاسمید میانجی گری می شود امروزه متداول شده است. ۲۰ تا ۲۵ درصد از ایزوله های جداشده در آمریکا امروزه مقاوم هستند.

به علت این که گونه های باکتروئیدس قسمت مهمی از فلور میکروبی نرمال را تشکیل می دهند و به علت این که عفونت ها از انتشار اندوژن ارگانیسم ها ایجاد می شوند.کنترل بیماری واقعاً غیر ممکن است. به هر حال در تشخیص توجه به این مسئله که خراش در سلول های طبیعی اطراف سطح موکوسی به وسیله اعمال جراحی می تواند این ارگانیسم ها را به سمت مکان های استریل راهنمایی کند مهم است. اگر سدها مورد تهاجم قرار گیرند پیشگیری با آنتی بیوتیک ها ممکن است لازم شود.

فصل یازدهم
انتروباکتریاسه

اهداف فصل

دانشجویان با مطالعه این فصل قادر خواهند بود:

- در مورد خصوصیات ساختاری و کشت انتروباکتریاسه‌ها توضیح دهند.
- اعضای خانواده انتروباکتریاسه را نام ببرند.
- عوامل بیماریزایی اعضای خانواده انتروباکتریاسه را شرح دهند.
- پاتوژنز و بیماریهای ناشی از اعضای خانواده انتروباکتریاسه را شرح دهند.
- روشهای تشخیص، درمان و پیشگیری عفونتهای ناشی از انتروباکتریاسه را توضیح دهند.

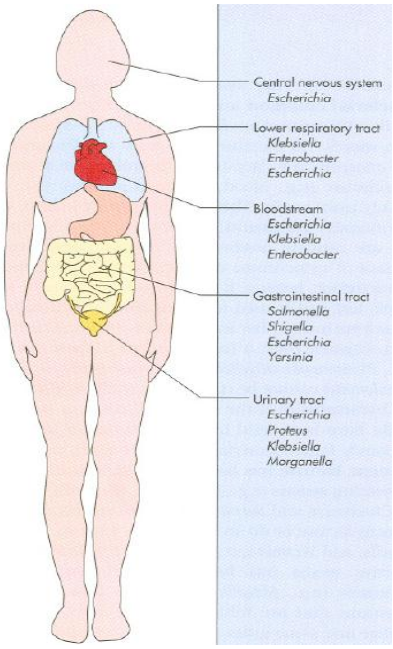
انتروباکتریاسه

خانواده انتروباکتریاسه بزرگترین مجموعه ناهمگون از باسیل‌های گرم منفی در پزشکی می‌باشند. حدود ۴۰ جنس و ۱۵۰ گونه از آنها شناسایی شده است. این جنس‌ها براساس مشخصات بیوشیمیایی، ساختمان آنتی‌ژنیک، هیبریداسیون اسید نوکلئیک و تعیین توالی رده‌بندی می‌شوند. با وجود پیچیدگی این خانواده، کمتر از ۲۰ جنس عامل بیش از ۹۵ درصد عفونت‌ها می‌باشند (جدول ۱-۱۱).

جدول ۱ -۱۱انتروباکتریاسیه های مهم از نظر پزشکی
سیتروباکتر فروندی، سیتروباکتر کوزری
انتروباکتر آئروژنز، انتروباکتر کلوآکه
اشریشیاکلی
کلبسیلا پنومونیه، کلبسیلا اکسی توکا
مورگانلا مورگانی
پروتئوس میرابیلیس، پروتئوس ولگاریس
سالمونلا انتریکا
سراشیا مارسسنس
شیگلا سونئی، شیگلا فلکسنری
یرسینیا پستیس، یرسینیا انتروکولیتیکا، یرسینیا پسودوتوبرکلوزیس

انتروباکتریاسه‌ها ارگانیسم‌های فراگیری هستند که در خاک، آب و سبزیجات پیدا می‌شوند و قسمتی از فلور نرمال روده‌ی بیشتر حیوانات و نیز انسان‌هارا تشکیل می دهند. این باکتری‌ها بیماری‌های مختلفی در انسان شامل ۳۰ تا ۳۵ درصد کل سپتی‌سمی‌ها، بیشتر از ۷۰ درصد عفونت‌های مجرای ادراری و بسیاری از عفونت‌های روده‌ای را ایجاد می‌کنند.

برخی از ارگانیسم‌ها مانند سالمونلا تیفی (Salmonella typhi)، گونه‌های شیگلا (Shigella spp.) و یرسینیا پستیس (Yersinia pestis) همیشه بیماریزا هستند. در حالی که جنس‌های دیگر مانند اشریشیا کلی(Escherichia coli)، کلبسیلا پنومونیه (Klebsiella pneumoniae)، پروتئوس میرابیلیس (Proteus mirabilis)، به عنوان عضوی از فلور نرمال می‌باشند. عفونت‌های ناشی از انتروباکتریاسه، یا از مخازن حیوانی منشأ می‌گیرند یا از حاملان انسانی و یا از طریق گسترش درونی ارگانیسم در بیماران حساس و می‌توانند تقریباً همهٔ قسمت‌های بدن را گرفتار کنند (شکل۱ –۱۱).



شکل۱-۱۱ شایعترین مکان های عفونت با اعضای متداول انتروباکتریاسیه

فیزیولوژی و ساختار

اعضای این خانواده اندازه‌ای متوسط دارند به صورت باسیل گرم منفی، غیرمتحرک (شکل۲–۱۱) و یا متحرک توسط فلاژل پری تریش بوده و نمی‌توانند اسپور تشکیل دهند (شکل۳–۱۱). همهٔ اعضای گروه به آسانی می‌توانند در شرایط هوازی و بی‌هوازی بروی محیط‌های غیرانتخابی گوناگون مثل آگار خون‌دار و محیط‌های انتخابی مانند مک کانکی آگار رشد کنند.

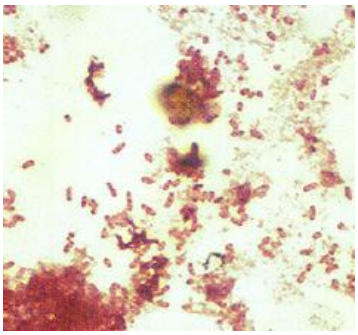
انتروباکتریاسه‌ها دارای نیازهای غذایی ساده هستند. گلوکز را تخمیر و نیترات را احیاء می‌کنند. کاتالاز مثبت و اکسیداز منفی هستند. با استفاده از مشخصات کلنی‌های ایجاد شده توسط اعضاء گروه انتروباکتریاسه روی محیط‌های افتراقی می‌توان سویه‌های **تخمیرکننده لاکتوز** مانند اشریشیا، کلبسیلا، انتروباکتر (Enterobacter)، سیتروباکتر (Citrobacter) و سراشیا (Serratia) را از سویه‌های فاقد تخمیر لاکتوز مانند پروتئوس، سالمونلا، شیگلا و یرسینیا افتراق داد. از خاصیت مقاومت در برابر نمک‌های صفراوی در بعضی محیط‌های انتخابی، می‌توان پاتوژن‌های روده‌ای را از ارگانیسم‌های کمنسال (توسط نمک‌های صفراوی مهار می‌شوند) تشخیص داد. برخی از انتروباکتریاسه‌ها دارای کپسول مشخصی بوده (مانند کلبسیلا، انتروباکتر، اشریشیا) در حالی که سویه‌های دیگر توسط لایه لعابی شکل احاطه می‌شوند.

رده‌بندی سرولوژیک انتروباکتریاسه بر پایه سه گروه آنتی‌ژنی بزرگ است: پلی‌ساکارید O سوماتیک، آنتی‌ژن‌های K کپسولی و پروتئین‌های H فلاژلی. در هر جنس آنتی‌ژن اختصاصی وجود دارد اگرچه واکنش متقاطع بین جنس‌های نسبتاً نزدیک به هم

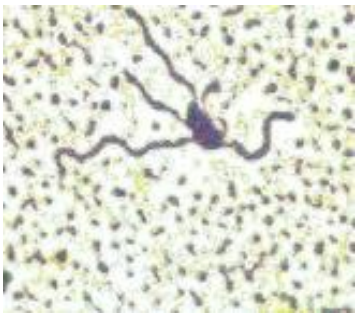
وجود دارد مثل سالمونلا با سیتروباکتر و اشریشیا کلی با شیگلا. آنتی‌ژن‌ها به وسیله ایجاد آگلوتیناسیون با آنتی‌بادی‌های اختصاصی مشخص می‌شوند. آنتی‌ژن‌های K حساس به گرما ممکن است در شناسایی آنتی‌ژن‌های O ایجاد تداخل نمایند. این مسئله به وسیله جوشاندن ارگانیسم‌ها برای از بین بردن آنتی‌ژن‌های K قابل حل است.

آنتی‌ژن K_1 اشریشیا کلی که در نیسریا مننژیتیدیس (Neisseria meningitidis) ، هموفیلوس آنفلوانزا (Haemophilus influenzae) و کلبسیلا پنومونیه نیز یافت می شود با استرپتوکوکوس پنومونیه واکنش متقاطع دارد. اغلب اعضای انتروباکتریاسیه متحرک هستند، به جز کلبسیلا، شیگلا و یرسینیا.

بسیاری از انتروباکتریاسیه فیمبریه دارند که به ۲ رده طبقه‌بندی می‌شوند. فیمبریه معمولی و پیلی جنسی. فیمبریه معمولی در توانایی باکتری در اتصال به رسپتورهای خاص در سلول نقش دارند در حالی که پیلی جنسی یا پیلی کنژوگاتیو تسهیل کننده انتقال ژن بین باکتری‌هاست.



شکل۲ -۱۱رنگ آمیزی گرم سالمونلاتیفی از نمونه کشت خون مثبت. به شدت رنگ در دو انتهای باکتری توجه کنید. این رنگ آمیزی دو قطبی از ویژگی انتروباکتریاسه است.



شکل۳ -۱۱ فلاژل پری تریش E.coli

پاتوژنز و ایمنی

فاکتورهای ویرولانس متعددی در خانواده انتروباکتریاسیه مشخص شده است. بعضی از آنها بین همهٔ جنس‌ها مشترک بوده و بعضی در سویه‌های خاصی وجود دارند(جدول ۲-۱۱).

جدول ۲-۱۱عوامل ویرولانس موجود در انتروباکتریاسه
اندوتوکسین
کپسول
فاز آنتی ژنیک متغیر
کسب فاکتورهای رشد
مقاومت در برابر کشندگی سرم
مقاومت به عوامل ضد میکروبی

اندوتوکسین

اندوتوکسین یک فاکتور ویرولانس مشترک بین همهٔ باکتری‌های گرم منفی هوازی و بعضی بی هوازی ها است. فعالیت این توکسین وابسته به لیپید A لیپوپلی ساکارید است که هنگام لیز سلولی آزاد می‌گردد. بسیاری از تظاهرات سیستمیک عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم منفی که توسط اندوتوکسین ایجاد می‌شود عباتند از : فعال‌سازی کمپلمان، آزادسازی سایتوکاین‌ها، لکوسیتوز، ترومبوسایتوپنی، انعقاد منتشره درون عروقی، تب، کاهش گردش خون محیطی، شوک و مرگ.

کپسول

اعضای کپسول‌دار انتروباکتریاسیه به وسیله آنتی‌ژن کپسولی از فاگوسیتوز در امان می‌مانند. این آنتی‌ژن‌ها با خاصیت ایمنی‌زایی کم از اتصال آنتی‌بادی به باکتری جلوگیری کرده و فعال کننده ضعیف کمپلمان هستند. بیماران آنتی‌بادی اختصاصی ضدکپسولی ایجاد می‌کنند بنابراین کپسول نقش حفاظتی دارد.

تغییر فاز آنتی‌ژنی

بیان آنتی‌ژن H فلاژلی و K کپسولی تحت کنترل ژنتیک ارگانیسم می‌باشد. هر کدام از این آنتی‌ژن‌ها می‌توانند متناوباً بیان شده یا بیان نشوند. این شیوه، باکتری را از مرگ سلولی وابسته به آنتی‌بادی محافظت می‌کند.

سیستم ترشحی تیپ *III*

انواع باکتری‌ها دارای سیستم مشترکی برای تحویل ژن‌های ویرولانس به سلول‌های یوکاریوت می‌باشند. این سیستم که به سیستم ترشحی تیپ *III* نسبت داده می‌شود که ترشح فاکتورهای ویرولانس باکتریایی را به درون سلول‌های میزبان تسهیل می‌کند. گرچه فاکتورهای ویرولانس و اثر آنها در بین باسیل‌های گرم منفی مختلف متفاوت است اما مکانیسم کلی شبیه به هم است. در در صورت فقدان سیستم ترشحی تیپ *III* باکتری ویرولانس خود را از دست می‌دهد.

به دام انداختن فاکتورهای رشد

آهن فاکتور مهمی برای رشد باکتری است که به پروتئین‌هایی مثل هموگلوبین، میوگلوبین یا به پروتئین‌های جذب کننده آهن مثل ترانسفرین متصل است. باکتری‌ها این اتصالات را به وسیله تولید ترکیبات رقابتی جذب کننده آهن مانند سیدروفورهای آئروباکتین و انتروباکتین می شکنند. آهن همچنین در نتیجه همولیزین ناشی از باکتری از سلول آزاد می‌شود.

مقاومت در برابر کشندگی سرم

از آنجایی که بسیاری از باکتری‌ها به سرعت از خون حذف می‌شوند، ارگانیسم‌هایی که بیماریزا توانایی ایجاد عفونت‌های سیستمیک را دارند به خاصیت کشندگی سرم مقاوم هستند. اگرچه، کپسول باکتری می‌تواند ارگانیسم را از کشندگی سرم محافظت کند، فاکتورهای دیگری مانع از اتصال ترکیبات کمپلمان به باکتری شده و در نتیجه مانع از حذف توسط کمپلمان می‌گردند.

مقاومت به عوامل ضد میکروبی

همچنان که آنتی‌بیوتیک‌های جدید به سرعت تولید می‌شوند ارگانیسم‌ها می‌تواند به آنها مقاومت پیدا کند. مقاومت می‌تواند روی پلاسمیدهای قابل انتقال کد شود و میان گونه‌ها، جنس‌ها و حتی خانواده‌های باکتریایی انتقال پیدا کند.

اشریشیا کلی

جنس اشریشیا کلی دارای ۵ گونه است که *E.coli* از همه شایع‌تر و از نظر کلینیکی مهم‌تر است. این ارگانیسم در ارتباط با بسیاری از بیماری‌ها است از جمله: سپسیس، عفونت دستگاه ادراری(*UTI*) ، مننژیت و گاستروانتریت. همچنین انتظار می‌رود جمعیت سویه‌های ایجاد کننده بیماری توانایی تغییر آنتی‌ژنتیکی را داشته باشند.

آنتی‌ژن *O*، *H*، *K* در این باکتری شرح داده شده است و از این آنتی‌ژن‌ها برای کلاس‌بندی سویه‌های جدا شده در اهداف اپیدمیولوژیک استفاده می‌شود.

پاتوژنز و ایمنی

E.coli دارای طیف وسیعی از فاکتورهای بیماریزا است. علاوه بر این فاکتورهای کلی که توسط همه اعضاء خانواده انتروباکتریاسیه تولید می‌شود سویه‌های اشریشیا برای ایجاد بعضی بیماری‌ها مانند *UTI* و گاستروانترویت دارای فاکتورهای ویرولانس اختصاصی شامل اگزوتوکسین و ادهسین‌ها می‌باشند.

ادهسین‌ها

E.coli توانایی چسبیدن و باقی ماندن در مجرای ادراری یا معدی ـ روده‌ای را دارد. زیرا در این جایگاهها به سلول متصل شده و مانع عمل پاک‌کنندگی و نیز حرکت مجرای ادراری و یا روده‌ای می‌شود. سویه‌های *E.coli* دارای ادهسین‌های متعدد بسیار اختصاصی هستند که عبارتند از : آنتی‌ژن‌های فاکتور کلنیزاسیون (*CFA/III, CFA/II, CFA/I*)، فیمبریه چسبنده مهاجم (*AAF/III, AAF/I*)، پیلی تشکیل‌دهنده دسته (*Bfp*)، اینتیمین، پیلی *p* (که به آنتی‌ژن‌های *p* گروه خونی *p* متصل می‌شود)، پروتئین *Ipa* (آنتی‌ژن پلاسمیدی مهاجم) و فیمبریه *Dr* (که به آنتی‌ژن‌های گروه خونی *Dr* متصل می‌گردد) می‌باشند.

اگزوتوکسین‌ها

E.coli طیف وسیعی از اگزوتوکسین ها را تولید می‌کند که شامل شیگا توکسین (*Stx-2-Stx-1*) ، توکسین مقاوم به گرما (*STb-STa*) و توکسین‌های حساس به گرما (*LT-II, LT-I*) هستند. علاوه بر این همولیزین‌ها (*HLYA*) در پاتوژنز بیماری‌های مجرای ادراری ناشی از *E.coli* نقش دارند.

اپیدمیولوژی

تعداد زیادی *E.coli* در مجرای معدی ـ روده‌ای وجود دارند و این باکتری‌ها عامل سپتی‌سمی، مننژیت نوزادان، عفونت‌های مجرای ادراری و گاستروانتریت هستند. برای مثال، *E.coli* شایع‌ترین باسیل گرم منفی است که از بیماران دارای سپسیس جدا شده است. *E.coli* مسئول ایجاد بیشتر از ۸۰ درصد عفونت‌های مجرای ادراری اکتسابی و مسئول بیشتر عفونت‌های بیمارستانی است. *E.coli* عامل اصلی گاستروانتریت در کشورهای در حال توسعه می‌باشد. بیشتر عفونت‌ها به استثنای گاستروانتریت و مننژیت نوزادان بصورت دورن‌زاد (اندوژن) هستند. با وجود اینکه *E.coli* به عنوان قسمتی از فلور نرمال میکروبی می‌باشد اما در هنگام نقص ایمنی بیمار ایجاد می کند.

بیماری‌های کلینیکی

سپتی‌سمی

بطور تیپیک سپتی‌سمی توسط باسیل گرم منفی از جمله *E.coli* ایجاد می‌شود و منشاء آن عفونت‌های مجـرای ادراری و دسـتگاه گوارش می‌باشد. مرگ‌ومیر ناشی از سپتی‌سمی *E.coli* برای بیماران با ضعف ایمنی یا عفونت اولیه در شـکم یـا سیسـتم عصـبی مرکزی بالا است.

عفونت دستگاه ادراری

بیشتر باسیل‌های گرم منفی که ایجاد عفونت‌های مجرای ادراری می‌کنند از کولون منشاء می‌گیرند و پیشابراه را آلـوده کـرده و بـه مثانه صعود کرده و حتی ممکن است به کلیه و پروستات مهاجرت کنند. عفونت مجـرای ادراری عفونـت بالارونـده ،اگرچـه بیشـتر سویه‌های *E.coli* می‌توانند عفونت مجرای ادراری ایجاد کنند امّا بیشتر مربوط بـه گروههـای سـرولوژی خاصـی مـی‌باشـد. ایـن باکتری‌ها ویرولان هستند زیرا توانایی تولید ادهسین‌ها را دارند که به سلول‌های مثانه و مجرای ادراری فوقـانی متصـل مـی‌شـوند (مانع از حذف باکتری در طی دفع ادرار می‌گردد) و همولیزین *HlyA* که اریتروسیت‌ها و سایر سلولها را لیز می‌کند (منجر به آزادی سایتوکاین‌ها و تحریک پاسخ‌های التهابی می‌گردد).

مننژیت نوزادان

E.coli و استرپتوکوک‌های گروه *B* ((Group B streptococci اکثر اوقات سبب عفونت‌هـای سیسـتم عصـبی مرکـزی در کودکان بیشتر از یک ماه می‌گردند. تقریباً ۷۵ درصد از سویه‌های *E.coli* دارای آنتی‌ژن کپسولی K_1 می‌باشند. این گـروه سـرمی بطور متداول در مجرای معدای ـ روده‌ای زنان باردار و نوزادان تازه متولد شده وجود دارد. با این حال دلیل تمایل این گـروه سـرمی برای ایجاد بیماری در نوزادان مشخص نیست.

گاستروانتریت

سویه‌های *E.coli* که ایجاد گاستروانتریت می‌کنند به شش گـروه تقسـیم شـده‌انـد. انتروتوکسـیژنیک (*ETEC*)، انتروپاتوژنیـک (*EPEC*)، انتروانیوازیو (*EIEC*)، انتروهموراژیک (*EHEC*)، انترواگریگیتیو(*EAEC*).

EPEC

E.coli انتروپاتوژنیک، علت اصلی اسهال نوزادان در کشورهای فقیر است. بیماری در بچه‌های مسن‌تر و بالغین اندک است که بـه دلیل داشتن ایمنی قوی می‌باشد. اگرچه گروههای سرمی *O* ی خاص در ارتباط با شیوع اسـهال *EPEC* در پرسـتاران مـی‌باشـد سروتایپینگ *E.coli* جدا شده بطور اتفاقی یا در طی بیماری آندمیک انجام نمی‌شود. این بیماری به وسـیله اتصـال باکتریـایی بـه سلول‌های اپیتلیال روده کوچک و سپس از بین بردن میکروویلی‌ها مشخص می‌شود. این میکرو ویلی ها روی سطح سلول اپیتلیال با اتصال باکتری به سلول میزبان به وسیله پدستال فنجانی شکل پایه‌ها ایجاد می‌شود. در آغاز اتصال سستی به واسطه پیلی دسـته ایجاد شده و به دنبال آن ترشح فعال پروتئین‌ها توسط سیستم ترشحی تیپ *III* باکتریایی درون سلول اپیتلیال روی میدهد. اسهال آبکی از مشخصات این بیماری است که به دلیل سوء جذب ناشی از تخریب میکروویلی‌هاست.

ETEC

E.coli انتروتوکسیژنیک، بیماری ایجاد شونده توسط *ETEC* بطور شایع در کشورهای در حال پیشرفت دیده می‌شود. عفونت در بچه‌های جوان کشورهای در حال توسعه یا آنهایی که به این نواحی سفر می‌کنند مشاهده می‌شود. عفونت‌ها بصورت اولیه از طریق مصرف غذا یا آب آلوده با مدفوع کسب می‌شود. انتقال فرد به فرد اتفاق نمی‌افتد.

E.coli انتروتوکسیژنیک دو رده از انتروتوکسین‌ها را ایجاد می‌کنند: توکسین‌های حساس به گرما (*LT-II, LT-I*) و توکسین‌های مقاوم به حرارت (*STb* , *STa*) که *LT-II* با بیماری انسان ارتباطی ندارد.

LT-I از نظر عمل و ساختمان شبیه توکسین کلرا است. این توکسین از یک زیرواحد A و ۵ زیرواحد *B* یکسان تشکیل شده است. زیرواحدهای *B* به گلیکوپروتئین‌های سطح سلول‌های اپیتلیال روده کوچک متصل می‌گردد که در ادامه اندوسیتوز زیرواحد *A* توکسین *LT1* از میان غشاء واکوئل انجام می شود. زیرواحد *A* دارای فعالیت *ADP* ریبوزیل ترانسفراز بوده و با پروتئین غشایی (*GS*) که آدنیلات سیکلاز را تنظیم می‌کنند واکنش می‌دهد.

در نتیجه این واکنش میزان آدنوزین منوفسفات حلقوی و ترشح کلر افزایش پیدا کرده و جذب سدیم و کلر کاهش پیدا می‌کند. این تغییرات سبب ایجاد اسهال آبکی می‌شود. همچنین توکسین، ترشح پروستاگلاندین را تحریک کرده و سایتوکاین‌های التهابی تولید می‌گردد. *STa* به گوانیلات سیکلاز باند شده و سبب بالا رفتن میزان گوانوزین منوفسفات حلقوی و افزایش ترشح مایعات می‌گردد. ژن‌های *LT-1* و *STa* روی پلاسمید قابل انتقال قرار دارند که همچنین توانایی حمل ژن‌های ادهسین را دارد.

گیرنده‌های فاکتورهای کلنیزاسیون، گلیکوپروتئین‌ها هستند. پس از ۱ تا ۲ روز دوره کمون ترشح اسهال توسط *ETEC* شروع شده و بطور متوسط ۳ تا ۴ روز ادامه دارد. نشانه‌هایی از قبیل کرامپ، استفراغ، تهوع و اسهال آبکی شبیه کلرا نشان می دهد. اما شدت آنها کمتر می‌باشد. تغییرات هیستولوژیک موکوس روده‌ای و التهاب مشاهده نمی‌شود.

EHEC

E.coli انتروهموراژیک، این سویه‌ها شایع‌ترین سویه‌هایی هستند که در کشورهای توسعه یافته بیماری ایجاد می‌کنند. کمتر از ۱۰۰ باسیل می‌تواند بیماری ایجاد کند. شدت بیماری ایجاد شده توسط گروه *EHEC* از شکل ملایم بیماری و فاقد اسهال تا کولیت هموراژیک شدید با درد شکمی، اسهال خونی و تب مختصر متغیر است. بیشتر از ۵۰ سروگروه *EHEC* جدا شده است. با این حال بیشترین سروتیپی که سبب بیماری انسان در ایالات متحده می‌گردد، سروتیپ $O_{157}:H_7$ می‌باشد.

سندروم اورمی همولیتیک با نقص کلیوی حاد، ترومبوسیتوپنی و آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک همراه است. این عارضه در ۵ تا۱۰ درصد از بچه‌های مبتلای بالای ۱۰ سال مشاهده می‌شود. بیماری ناشی از *EHEC* بیشتر در ماههای گرم سال شایع است و بالاترین میزان شیوع آن در بچه‌های بزرگتر از ۵ سال می‌باشد. در بیشتر موارد بیماران از گوشت پخته گاو یا تولیدات گوشتی دیگر، آب، شیر غیرپاستوریزه یا آب میوه، سبزیجات خام و میوه‌ها استفاده کرده‌اند.

در آغاز، در افراد بیمار اسهال غیرخونی همراه با درد شکمی مشاهده می‌گردد. استفراغ در بعضی از افراد دیده شده و طی ۲ روز از آغاز بیماری در ۳۰ تا ۶۵ درصد بیماران به طرف اسهال خونی همراه با درد شکمی پیش می‌رود. در بیشتر افراد درمان نشده نشانه‌های عمده بطور تیپیک پس از ۴ الی ۱۰ روز اتفاق می‌افتد. از این رو سندروم اورمی همولیتیک بخصوص در بچه‌های جوان یک گرفتاری جدی است. مرگ در ۳ الی ۵ درصد از بیماران مبتلا به *HUS* اتفاق می‌افتد و نیز عوارض وخیمی در بیشتر از ۳۰ درصد بیماران رخ می دهد.

سویه‌های *EHEC* دارای شیگاتوکسین هستند که ایجاد زخمهای *A/E* روی سلول‌های اپیتلیال می‌کند و دارای پلاسمیدی هستند که ژن‌های دیگر فاکتورهای ویرولانس را حمل می‌کند. stx_1 مشابه توکسین شیگا است که توسط شیگلا دیسانتری تولید می شود. stx_2 دارای ۶۰ درصد هومولوژی با stx_1 است. هر دو این توکسین‌ها توسط باکتریوفاژهای لیزوژنیک کد می‌شوند.

هر دو توکسین دارای یک زیرواحد A و ۵ زیرواحد B هستند. زیرواحد B به گلیکولیپید خاصی روی سطح سلول میزبان که به میزان زیادی در پرزهای روده‌ای و سلول‌های اندوتلیال کلیوی وجود دارد، متصل می‌گردد. زیرواحد A به ریبوزوم متصل گشته و سنتز پروتئین را مختل می‌کند. در نتیجه تخریب پرزهای روده‌ای میزان جذب کاهش یافته و ترشح مایعات نسبتاً افزایش می‌یابد.
سندروم اورمی همولیتیک در ارتباط با تولید توکسین stx_2 می‌باشد که سلول‌های اندوتلیال گلومرولی را تخریب می‌کند. در نتیجه تخریب کاهش فیلتراسیون گلومرولی و نقص کلیوی حاد رخ می‌دهد. توکسین‌های stx ظهور سایتوکاین‌های التهابی را تحریک می‌کنند که در این میان بیان گلیکولیپید Gb_3 افزایش می‌یابد.

EIEC

سویه های پاتوژن در ارتباط با سروتیپ‌های O, O_{124} , O_{143} و O_{164} هستند. این سویه‌ها از نظر مشخصات فنوتیپی و پاتوژنی به شیگلا شبیه هستند. باکتری توانایی حمله و تخریب اپیتلیوم کولون را دارد و بیماری ناشی از آن با اسهال آبکی همراه می‌باشد. در تعداد اندکی، بیماری به طرف فرم غیرروده‌ای پیش می‌رود که با تب، کرامپ‌های شکمی و مشاهده خون و لکوسیت در نمونه مدفوعی همراه می‌باشد. یک سری از ژن‌های باکتریایی که در روی پلاسمید حمل می‌شوند مسئول تهاجم باکتری به اپیتلیوم کولون می‌باشد. سپس باکتری واکوئل فاگوسیتی را لیز کرده و در سیتوپلاسم سلول شروع به همانندسازی می‌کند. باکتری به واسطهٔ تشکیل دم‌های اکتینی بین سیتوپلاسم و درون سلول‌های اپیتلیال مجاور حرکت می‌کند (شبیه آنچه در لیستریا مشاهده می‌شود). این پروسه تخریب سلول‌های اپی‌تلیال همراه با فیلتراسیون التهابی می‌تواند به سمت ایجاد زخم کولون پیش رود.

EAEC

E.coli انترواگریگیتیو، سبب اسهال آبکی همراه با دهیدراتاسیون در کودکان کشورهای در حال توسعه می‌شود. باکتری به وسیله اتوآگلوتیناسیون همانند آجر روی هم انباشته می‌شوند. این پروسه توسط پیلی دسته که روی پلاسمید حمل می‌شود صورت می گیرد. سویه‌های $EAEC$ ترشح موکوس را تحریک کرده در نتیجه باکتری‌ها در بیوفیلمی روی اپیتلیوم روده کوچک به دام می‌افتند. کوتاه شدن میکروویلی‌ها، فیلتراسیون تک‌هسته‌ای و خون‌ریزی مشاهده می‌گردد.

سالمونلا

رده بندی جنس سالمونلا نامعلوم است. آنالیز دقیق همولوژی DNA نشان داده که این جنس از ۲ گونه تشکیل شده است. سالمونلا انتریکا (Salmonella enterica) و شیگلا بنگوری (Shigella bongori) ، گونهٔ سالمونلا انتریکا به شش زیر گونه تقسیم می‌شود که مهم‌ترین عامل پاتوژن‌های انسانی در اولین زیر گونه یعنی سالمونلا اینتریکا قرار دارد.

پاتوژنز و ایمنی

پس از خوردن غذا و عبور آن از معده سالمونلاها می‌توانند به سلول‌های M در پلاک‌های پیر قسمت انتهایی روده کوچک حمله کرده و همانندسازی این سلول‌ها بطور تیپیک آنتی‌ژن‌های بیگانه را به ماکروفاژهای موجود در زیر لایه، برای پاکسازی و حذف ارائه می‌دهند. اتصال به سلول‌های M به واسطهٔ فیمبریه اختصاصی گونه صورت گرفته و سپس سیستم ترشحی $SpI.1$ باعث القاء ترشح پروتئین‌های سالمونلا به سلول‌های M می‌شود. در نتیجه بی‌نظمی در اکتین سلول میزبان و بهم خوردن غشاء، اتفاق می‌افتد. به دنبال ناهمواری در غشاء، سلول میزبان سالمونلا را در برمی‌گیرد و سالمونلا در سلول فاگوزوم همانندسازی می‌کند. در نتیجه مرگ سلول به سلول‌های اپیتلیال مجاور و بافت لنفاوی انتقال پیدا می‌کند. پاسخ التهابی عفونت را به مجرای معدی ـ

روده‌ای محدود می‌کند و سبب آزادسازی پروستاگلاندین و ترشح *cAMP* و مایعات می‌شود. گونه‌های سالمونلا از اسید معده و *pH* اسیدی فاگوزوم به وسیلهٔ ژن پاسخ تحمل اسید محافظت می‌شوند. کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز فاکتورهای دیگری هستند که باکتری را از مرگ درون سلولی نجات می‌دهند.

اپیدمیولوژی

سالمونلا می‌تواند در همه حیوانات از جمله ماکیان، خزندگان، حیوانات اهلی، جوندگان، پرندگان و انسان‌ها کلونیزه شود. انتشارحیوان به حیوان و استفاده از غذاهای آلوده به سالمونلا حیوان را بصورت مخزن باکتری در می آورد.

گروههای سرمی مانند: سالمونلا تیفی و سالمونلا پاراتیفی (Salmonella paratyphi) در انسان بیماریزا هستند اما در میزبان‌های غیرانسانی بیماری ایجاد نمی‌کنند. دیگر سویه‌های سالمونلا سازگار با حیوانات هنگامی که انسان را آلوده می‌کنند سبب بیماری شدیدی می‌گردند.

بسیاری از سویه‌ها به میزبان خاصی اختصاص نداشته و سبب بیماری در میزبان انسانی و غیرانسانی می‌گردند. بیشتر عفونت‌ها از مصرف تولیدات غذایی آلوده و در بچه‌ها از طریق مستقیم مدفوعی ـ دهانی حاصل می‌شود. گسترش بیماری بیشتر در میان بچه‌های بزرگتر از ۵ سال و افراد بالغ بیشتر از ۶۰ سال رخ داده و این افراد بیشتر در طی ماههای تابستان و پاییز هنگامی که غذای آلوده در بیرون از خانه مصرف می‌شود، آلوده می‌گردند. منابع متداول عفونت‌های انسانی، ماکیان، تخم‌مرغ، فرآورده‌های خشک، و غذاهایی که روی سطوح آلوده تهیه می‌شود، می‌باشد. سالمونلاتیفی فاقد مخزن حیوانی است. تخمین زده می‌شود که هر ساله ۲۱ میلیون مورد عفونت در جهان اتفاق می‌افتد. ۲۰۰۰۰۰ مرگ در هر سال رخ می‌دهد. ریسک ابتلا به بیماری در بچه‌هایی که در کشورهای فقیر و در حال توسعه هستند، بیشتر است. دوز عفونی در عفونت‌های سالمونلاتیفی پایین است و بنابراین گسترش فرد به فرد شایع است. برعکس دوز زیاد باکتری برای ایجاد نشانه‌های بیماری لازم است. دوز عفونی برای افراد در معرض خطر کاهش می‌یابد.

سندروم‌های بالینی

۴ نوع عفونت سالمونلایی وجود دارد: گاستروانتریت، سپتی‌سمی، تب روده‌ای و کلنیزاسیون فاقد علامت.

گاستروانتریت

شایع‌ترین فرم، سالمونلوز می‌باشد. نشانه‌ها بطور عمومی ۶ تا ۴۸ ساعت پس از مصرف غذا یا آب آلوده ظاهر شده و شامل تهوع، استفراغ و اسهال غیرخونی می‌باشد. تب، کرامپ‌های شکمی، استفراغ، اسهال و میالژی و سردرد نیز شایع می‌باشد. گرفتاری‌های کولونی در شکل حاد بیماری رخ می دهد.

سپتی‌سمی

همهٔ گونه‌های سالمونلا می‌تواند سبب ایجاد باکتریمی شوند. خطر باکتریمی سالمونلایی در بیماران سالخورده و کودکان و همچنین بیماران دارای سندرم نقص ایمنی اکتسابی بیشتر است. تظاهرات کلینیکی باکتریمی سالمونلایی شبیه باکتریمی سایر گرم منفی‌هاست. عفونت‌های چرکی موضعی در بیشتر از ۱۰ درصد بیماران رخ می‌دهد.

تب روده‌ای

سالمونلا ایجاد بیماری تب‌داری بنام تب تیفوئید می‌کند. شکل ملایم این بیماری بنام تب پاراتیفوئید خوانده می‌شود که به وسیلهٔ سالمونلا پاراتیفی *A*، سالمونلا شوت مولری (S. schottmuelleri)، سالمونلا هیرشفلدی(S. hirschfeldii) ایجاد می‌شود. برخلاف دیگر عفونت‌های سالمونلایی، باکتری مسئول تب روده‌ای از میان سلول‌های روده‌ای عبور کرده به وسیلهٔ

ماکروفاژها در برگرفته می‌شود. این باکتری‌ها پس از انتقال به کبد و طحال و مغز استخوان تکثیر پیدا می‌کنند. ۱۰ تا ۱۴ روز پس از تلقیح باسیل، فرد دچار تب و علامت غیراختصاصی مثل سردرد و بیحالی، آنورکسی و میالژی می‌شود.
این علائم برای مدت ۱ هفته یا بیشتر وجود داشته و به دنبال آن نشانه‌های معدی ـ روده‌ای ظاهر می‌شود. این سیکل با یک فاز باکتریمی شروع شده و به دنبال آن کلنیزاسیون در کیسه صفرا رخ می دهد و سپس روده را دوباره عفونی می‌کند.

کلنیزاسیون بدون علامت

گونه‌های سالمونلا مسئول تب‌های تیفوئیدی و پاراتیفوئیدی انسانی است. کلنیزاسیون مزمن ۱ سال پس از بیماری علامت‌دار در ۱ تا ۵ درصد بیماران اتفاق می‌افتد. کیسهٔ صفرا در بیشتر بیماران به عنوان محل ذخیره باکتری می‌باشد. کلنیزاسیون مزمن توسط دیگر گونه‌های سالمونلا در کمتر ۱ درصد بیماران اتفاق افتاده و به عنوان منبع مهم عفونت انسانی محسوب نمی‌شوند.

شیگلا

رده بندی شیگلا بسیار ساده است. شیگلا دیسانتری (Shigella dysenteriae)، شیگلا فلکسنری(S.flexneri) ، شیگلا بوئیدی (S.boydii) ، شیگلا سونه‌ئی (S.sonnei).
شیگلا سونئی مهمترین عامل ایجاد کننده شیگلوز در جهان صنعتی و شیگلا فلکسنری مهمترین عامل در کشورهای در حال توسعه می‌باشد.

پاتوژنز و ایمنی

شیگلا به وسیلهٔ تهاجم و تکثیر در سلول‌های پایه مخاط کولون بیماری ایجاد می‌کند. پروتئین‌های ژن ساختمانی عامل اتصال ارگانیسم به سلول، تهاجم آن و همانندسازی درون سلولی و انتشار سلول به سلول است. این ژن‌ها روی یک پلاسمید ویرولانس بزرگ حمل می‌شوند اما توسط ژن‌های کروموزومی تنظیم می‌شوند. از این رو وجود پلاسمید به تنهایی برای فعالیت ژن کافی نیست. گونه‌های شیگلا ابتدا به سلول‌های موجود در پلاک‌های پیر حمله می‌کنند. سیستم ترشحی تیپ *III* ترشح چهار پروتئین به درون سلول اپیتلیال و ماکروفاژها را کنترل می کند. پروتئین‌ها سبب ناهمواری‌های غشایی در سطح سلول هدف شده و در نتیجه باکتری بلعیده می‌شود. شیگلا توانایی لیز واکوئل فاگوسیتی و همانندسازی در سیتوپلاسم سلول میزبان را دارند.
با آرایش دوباره فیلامان‌های اکتین در سلول میزبان، باکتری از میان سیتوپلاسم به طرف سلول‌های مجاور پیش رفته و در اینجا انتقال سلول به سلول اتفاق می‌افتد در نتیجه شیگلا از حذف به واسطه ایمنی محافظت می‌شوند. شیگلا به واسطهٔ ایجاد مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده در نتیجه فاگوسیتوز زنده می‌مانند. این پروسه همچنین منجر به آزادی اینترلوکین یک بتا و در نتیجه آن جذب لکوسیت‌های چندهسته‌ای به سوی بافت عفونی شود. در این تغییرات ثبات دیواره روده بهم خورده و به باکتری اجازه می‌دهد به سلول‌های اپیتلیال عمیق‌تری دسترسی پیدا کند.
شیگلا دیسانتری اگزوتوکسینی بنام شیگاتوکسین تولید می‌کند. همانند توکسین *EHEC*، توکسین شیگلا دارای یک زیرواحد *A* و پنج زیرواحد *B* می‌باشد. زیرواحدهای *B* به گلیکولیپید سلول میزبان متصل شده و انتقال زیرواحد *A* به درون سلول را تسهیل می‌کند. زیرواحد *A* سنتز پروتئین را مختل می‌کند. تظاهرات اولیه فعالیت توکسین صدمه به اپیتلیوم روده است. با این حال در تعداد اندکی از بیماران توکسین شیگلا می‌تواند سبب آسیب به سلول‌های اندوتلیال گلومرولی و در نتیجه نقص کلیوی شود.

اپیدمیولوژی

شیگلوز در اصل بیماری کودکان است. ۷۰ درصد از عفونت ها در بچه‌های بزرگتر از ۱۵ سال اتفاق می‌افتد. بیماری اندمیک در مردان همجنس‌باز و در شیرخوارگاهها وجود دارد. شیوع اپیدمیک بیماری در مراکز مراقبت روزانه، پرستاران و غیره اتفاق می‌افتد.

شیگلوزیس انتقال مدفوعی ـ دهانی دارد. در مراحل اولیه به وسیله دست آلوده افراد و کمتر توسط آب و غذا منتقل می‌شود. از آنجایی که کمتر از ۲۰۰ باسیل می‌تواند ایجاد بیماری کند، شیگلوز در جوامعی که استانداردهای بهداشتی در سطح بهداشت فردی پایین است، سریعاً انتشار می‌یابد.

سندرم‌های بالینی

شیگلوزیس به وسیله کرامپ شکمی، اسهال، تب و مدفوع خونی مشخص می‌شود. نشانه‌های کلینیکی و نشانه‌های بیماری ۱ تا ۳ روز پس از خوردن باسیل اتفاق می‌افتد. باسیل ابتدا در روده کوچک کلونیزه شده و در طی ۱۲ ساعت اول شروع به تکثیر می‌کند. اولین نشانه عفونت اسهال آبکی فراوان بدون نشانه‌های هیستولوژیک ناشی از تهاجم می‌باشد که توسط انتروتوکسین ایجاد می‌گردد. میزان زیادی نوتروفیل، گلبول قرمز و مخاط در مدفوع مشاهده می‌شود. بطور کلی عفونت خود محدود شونده است اگرچه درمان آنتی‌بیوتیکی برای کاهش خطر انتشار ثانویه به اعضای خانواده و دیگران توصیه می‌شود. کلنیزاسیون فاقد علامت، در کولون تعداد اندکی بیماران صورت گرفته و به عنوان یک مخزن عفونت محسوب می شود.

یرسینیا

جنس یرسینیا از ۱۱ گونه تشکیل شده است. یرسینیا پستیس، یرسینیا انتروکولیتیکا (Yersinia entrocolitica) و یرسینیا سودوتوبرکلوزیس (Y. pseudotuberculosis) پاتوژن‌های انسانی کاملاً شناخته شده‌ای هستند.

پاتوژنز و ایمنی

یرسینیا پستیس پاتوژن بسیار حادی است که سبب بیماری سیستمیک همراه با مرگ و میر فراوان می‌شود. یرسینیا انتروکولیتیکا و یرسینیا سودوتوبرکلوزیس پاتوژن‌های روده‌ای‌اند که کمتر از گردش خون جدا می شوند. هر سه گونه یرسینیا پلاسمیدهای دارای ژن‌های ویرولانس را حمل می‌کنند. مشخصه مهم گونه‌های پاتوژنیک یرسینیا، مقاومت در برابر مرگ فاگوسیتیک می‌باشد. این مشخصه توسط سیستم ترشحی تیپ *III* ایجاد می‌شود. در تماس اولیه با سلول فاگوسیت، باکتری پروتئین‌هایی را به درون فاگوسیت ترشح می‌کند که چندین پروتئین مورد نیاز برای فاگوسیتوز را دفسفریله می‌کند و به وسیله تخریب فیلامان‌های اکتین سبب آغاز آپپتوزیس در ماکروفاژها می‌گردد. سیستم ترشحی تیپ *III* ترشح سایتوکاین را نیز مهار می‌کند و پاسخ ایمنی التهابی به عفونت را کاهش می‌دهد. یرسینیا پستیس دارای دو پلاسمید اضافی است که ژن‌های ویرولانس را کد می‌کند: ۱- ژن فراکشن یک (F_1) که کپسول پروتئینی ضد فاگوسیتی را کد می کند. ۲- ژن پروتئاز فعال کننده پلاسمینوژن که ترکیبات C_5a و C_3b را کاهش داده و از اپسونیزاسیون و مهاجرت فاگوسیت‌ها جلوگیری می‌کند.

ژن *pla* نیز لخته‌های فیبرین را کاهش داده و سبب انتشار سریع یرسینیا پستیس می‌شود. سایر فاکتورهای ویرولانس همراه با یرسینیا پستیس عباتند از: مقاومت سرمی و توانایی ارگانیسم در جذب آهن آلی با مکانیسم غیروابسته به سیدروفور می‌باشد.

اپیدمیولوژی

همهٔ عفونت‌های یرسینیا زئونوز هستند و انسان میزبان تصادفی است. دو شکل عفونت یرسینیایی وجود دارد: طاعون شهری که رت ها به عنوان مخزن طبیعی محسوب می‌شوند و طاعون جنگلی که سبب عفونت در سنجاب، خرگوش، رت مزرعه و گربه‌های اهلی می‌شود. حیوانات وحشی و پرندگان شکارچی مخازن طبیعی برای یرسینیا سودوتوبرکلوزیس محسوب می‌شوند.

طاعون در کتب قدیمی ثبت شده است. اولین پاندمی طاعون در مصر در ۵۴۱ قبل از میلاد مسیح شروع شده و در تمام شمال افریقا، اروپا، آسیای مرکزی و جنوبی و عربستان گسترش یافت. در مدت زمان پایان یافتن طاعون در این کشورها تعداد زیادی از

افراد جامعه از بین رفتند. دومین پاندمی طاعون که در سال ۱۳۲۰ شروع شد، بیش از ۵ سال بالاتر از ۲۵ میلیون مرگ، تنها در اروپا رخ داد. پاندمی سوم طاعون در چین در سال ۱۸۶۰ شروع شد و تا افریقا، اروپا و امریکا گسترش یافت.
طاعون شهری در موش صحرایی مشاهده و در میان رت‌ها یا بین رت‌ها و انسان به وسیله کک گسترش می‌یابد. کک در هنگام تغذیه از خون رت مبتلا، آلوده می‌شود. پس از تکثیر باکتری در معده کک، ارگانیسم می‌تواند به دیگر جوندگان یا انسان‌ها منتقل شود. طاعون شهری با کنترل مؤثر رت‌ها و بهداشت صحیح از بسیاری جوامع حذف شده است.
یرسینیا پستیس عفونت کشنده ای در مخازن حیوانی ایجاد می‌کند. از این رو بیماری انسانی بصورت فرصت‌طلب در نتیجه تماس با جمعیت مخازن بیماری روی می دهد. عفونت‌ها در نتیجه مصرف حیوانات آلوده و یا دست زدن به بافت حیوانی آلوده نیز ایجاد می‌شود. اگرچه ارگانیسم بسیار عفونی است اما انتقال انسان به انسان غیرشایع است. مگر این که بیمار دارای بیماری تنفسی باشد. بیشتر مطالعات نشان می‌دهد که عفونت‌ها بیشتر در طی ماههای سرد شایع هستند.

سندرم‌های بالینی

دو شکل عفونت کلینیکی یرسینیا پستیس، طاعون خیارکی و طاعون تنفسی هستند. طاعون خیارکی پس از کمون بیش از ۷ روز پس از گزیده شدن شخص توسط کک عفونی مشخص می‌شود. بیماران تب بالایی داشته و درد خیارک در ناحیه کشاله ران یا زیربغل وجود دارد. اگر فرد درمان نشود، باکتریمی ایجاد شده و باعث مرگ در ۷۵ درصد موارد می‌شود. دوره کمون در بیماران مبتلا به طاعون تنفسی کوتاهتر است.
در آغاز بیمار بی‌حالی و تب را از خود نشان داده و علائم تنفسی در طی یک روز پیشرفت می کند. بیماران بسیار عفونی هستند و انتقال فرد به فرد توسط آئروسل‌ها رخ می‌دهد. میزان مرگ‌ومیر در بیماران درمان شده مبتلا به طاعون تنفسی بیشتر از ۹۰ درصد است. تقریباً $\frac{2}{3}$ از همه عفونت‌های یرسینیا انتروکولیتیکا انتروکولیت هستند.
گاستروانتریت بطور تیپیک در نتیجه مصرف تولیدات غذایی آلوده یا آب آلوده بوجود می‌آید. بعد از یک دوره کمون ۱ تا ۱۰ روزه تظاهرات بیماری بصورت اسهال، تب و درد شکمی که به مدت ۱ تا ۲ هفته طول می‌کشد، ظاهر می‌شود. فرم مزمن بیماری می‌تواند برای ماهها ادامه یابد. بیماری انتهای ایلئوم را درگیر کرده و اگر غدد لنفاوی مزانتریک بزرگ شده باشد، می‌تواند سبب آپاندیسیت حاد گردد. یرسینیا انتروکولیتیکا بیشتر در بچه‌ها شایع است و تظاهر آپاندیسیت کاذب یکی از مشکلات این گروه سنی است. یرسینیا سودوتوبرکلوزیس می‌تواند بیماری روده‌ای با تظاهرات کلینیکی مشابه ایجاد کند. دیگر تظاهراتی که در بالغین دیده می‌شود سپتی‌سمی، آرتریت، آبسه‌های درون شکمی، هپاتیت و استئومیلیت می‌باشد.
در سال ۱۹۸۷ اولین بار یرسینیا انتروکولیتیکا به عنوان عامل باکتریمی وابسته به انتقال خون و شوک اندوتوکسیک گزارش داده شد. از آنجایی که ارگانیسم‌های یرسینیا می‌توانند در ۴ درجه سانتیگراد رشد کنند، این ارگانیسم می‌تواند در فرآورده‌های تغذیه‌ای غنی از خون که آلوده هستند و برای حداقل ۳ هفته خنک نگه داشته می‌شوند، به غلظت توکسیک برسد. استفاده از فرآورده‌هایی که برای مدت کمتری ذخیره شده‌اند می‌تواند مشکل را حل کند. زیرا ارگانیسم‌ها نمی‌توانند در حد توکسیک تکثیر پیدا کنند. با این حال این روش در کمبود متداول فرآورده‌های خونی عملی نیست.

سایر اعضای خانواده انتروباکتریاسیه

کلبسیلا

اعضای جنس کلبسیلا دارای کپسولی ضخیم می‌باشند که مسئول ایجاد ظاهر موکوئیدی در کلنی‌های و افزایش ویرولانس ارگانیسم در محیط زنده می‌باشد. شایع‌ترین عضو این جنس کلبسیلا پنومونیه است که سبب پنومونی لوبار اکتسابی می‌گردد. افراد الکلی و افرادی که عملکرد ریوی ضعیف دارند در معرض خطر بالایی از پنومونی هستند، زیرا توانایی آسپیراسیون دهانی ترشحات از مجرای تنفسی تحتانی را ندارند.

پنومونی ایجاد شده توسط گونه‌های کلبسیلا به فراوانی سبب تخریب نکروتیک فضاهای آلوئولی تشکیل حفره و تولید خلط همراه با خون می‌گردد. این باکتری همچنین بافت نرم و مجرای ادراری را درگیر می‌کند.

این ارگانیسم قبلاً دنووانیا گرانولوماتیس (Donovania gronulomatis) نام داشت و سپس کالیماتوباکتریوم گرانولوماتیس (Calymmatobacterium gronulomatis) نام گرفت و بعد به عنوان کلبسیلا گرانولوماتیس (Klebsiella gronulomatis) نامیده شد. براساس معیارهای ژنومی و این که ارگانیسم از نظر ابعاد کلینیکی و تغییرات پاتولوژیک شبیه به ۲ گونه دیگر کلبسیلاها ـ کلبسیلا رینواسکلروماتیس(Klebsiella rhinoscleromatis) و کلبسیلا اوزونه (Klebsiella ozaenae) است، طبقه بندی شد. کلبسیلا گرانولوماتیس عامل اتیولوژیک گرانولومای اینگوئینال است. یک بیماری گرانولوماتوز که روی ناحیه ژینتال و اینگوئینال اثر می‌گذارد، متأسفانه این بیماری برحسب نام قدیمی آن هنوز به نام دونووانوزیس خوانده می شود.

کلبسیلا گرانولوماتیس در کشت سلولی در منوسیت‌ها رشد می‌کند ولی در کشت بدون سلول رشد ندارد. تشخیص آزمایشگاهی براساس رنگ‌آمیزی بافت آلوده با گیسما یا رایت است. ارگانیسم کوچک و باسیلی شکل در سیتوپلاسم هیستوسیت‌ها، پلاسماسل‌ها و سلول‌های لکوسیت چندهسته‌ای دیده می شود. از ۱ تا ۲۵ باکتری کپسول دار در هر سلول فاگوسیت کننده دیده می‌شود. گرانولوما اینگوئینال بصورت جنسی و غیرجنسی منتقل می‌شود. بعد از انکوباسیون طولانی مدت برای هفته‌ها تا ماهها ندول زیرجلدی روی ناحیهٔ ژنیتال یا اینگوئینال ظاهر شده، ندول بلافاصله پاره شده و یک یا چند ضایعه گرانولوماتوز بدون درد دیده می‌شود که می‌تواند گسترش پیدا کنند و بهم متصل شوند. تأئید آزمایشگاهی گرانولوما اینگوئینال براساس تراشیدن لبه‌های ضایعات است. سپس نمونه جمع‌آوری شده را روی لام قرار داده و با رایت یا گیسما رنگ کرده و دونووان بادی در فاگوسیت تک هسته‌ای دیده می‌شود. تتراسایکلین، اریترومایسین و تری‌متوپریم- سولفامتوکسازول بطور موفقیت‌آمیز برای درمان استفاده می‌شود. پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیک برای جلوگیری و کنترل عفونت هنوز ثابت نشده است.

پروتئوس

عفونت مجرای ادراری توسط پروتئوس میرابیلیس شایع‌ترین بیماری است که توسط این جنس ایجاد می‌شود. پروتئوس میرابیلیس میزان زیادی اوره‌آز تولید می‌کند که اوره را به دی‌اکسیدکربن و آمونیاک تبدیل می‌کند. این واکنش باعث بالا رفتن pH ادرار شده و تشکیل سنگ‌های کلیوی را تسهیل می‌کند. افزایش pH ادرار برای اپیتلیوم مجرای ادراری سمی است. علی‌رغم گوناگونی سرولوژیک این ارگانیسم‌ها، عفونت در ارتباط با گروه سرمی خاصی نمی‌باشد. علاوه بر این برخلاف E.coli پیلی موجود بر روی پروتئوس میرابیلیس ممکن است با افزایش فاگوسیتوز باسیل‌ها ویرولانس این باکتری را کاهش دهد.

انتروباکتر، سیتروباکتر، مورگانلا و سراشیا

عفونت‌های ایجاد شده توسط انتروباکتر، سیتروباکتر، مورگانلا (Morganella) و سراشیا در بیماران دارای ایمنی کامل، نادر است. آنها بیشتر سبب ایجاد عفونت اکتسابی بیمارستانی در نوزادان و بیماران دارای نقص ایمنی می‌شوند. برای مثال سیتروباکترکوزری (Citrobacter koseri) تمایل به ایجاد مننژیت و آبسه‌های مغزی در نوزادان دارد.

ارگانیسم نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف مقاوم می‌باشد. مقاومت آنتی بیوتیکی مشکل جدی در مورد گونه‌های انتروباکتر است.

تشخیص آزمایشگاهی

کشت

اعضای خانواده انتروباکتریاسیه به آسانی روی محیط کشت رشد می‌کنند. نمونه‌هایی که بطور طبیعی استریل هستند از قبیل مایع نخاعی و بافت‌های جمع‌آوری شده در طی جراحی را می‌توانند روی محیط کشت آگار خوندار کشت داده شوند. از محیط انتخابی مانند مک کانکی آگار، ائوزین متیلن بلو آگار برای کشت نمونه‌هایی که بطور طبیعی با دیگر ارگانیسم‌ها آلوده اند، استفاده می‌شود.
با استفاده ازمحیط های افتراقی-انتخابی می‌توان سویه‌های تخمیرکننده لاکتوز خانواده انتروباکتریاسیه را از غیرتخمیرکننده‌ها افتراق داد.
بدست آوردن یرسینیا انتروکولیتیکا مشکل است زیرا این ارگانیسم به آهستگی در دماهای انکوباسیون معمولی رشد می‌کند و دمای پایین‌تر را ترجیح می‌دهد که در این دما از نظر متابولیکی فعال‌تر می‌باشد. آزمایشگاههای کلینیکی از این خصوصیت بهره می‌گیرند. از این رو نمونه مدفوعی را با سالین مخلوط کرده و سپس نمونه را در ۴ درجه سانتیگراد به مدت ۲ هفته یا بیشتر قبل از انجام کشت روی محیط آگار نگهداری می‌کنند. غنی‌سازی در سرما رشد یرسینیا را تقویت می‌کند اما دیگر ارگانیسم‌ها را در نمونه مهار کرده یا از بین می‌برد

تشخیص بیوشیمیایی

سیستم‌های تست بیوشیمیایی در حال افزایش می‌باشد و اکنون همه اعضای این خانواده در کمتر از ۲۴ ساعت با یک یا چندین سیستم تشخیصی موجود تجاری قابل شناسایی هستند.

روش های سرولوژیک

تست‌های سرولوژیک برای تعیین مشخصات کلینیکی و برای رده بندی در اهداف اپیدمیولوژیک بسیار مفید می‌باشد. مزیت این روش ها محدود است چرا که واکنش متقاطع با دیگر انتروباکتریاسه‌ها و سایر ارگانیسم‌ها وجود دارد.

درمان، پیشگیری و کنترل

تجویز آنتی‌بیوتیک برای درمان عفونت‌های ناشی از انتروباکتریاسیه باید با تست‌های سنجش حساسیت در آزمایشگاه انجام شود. در حالی که بعضی ارگانیسم‌ها مانند *E.coli* و پروتئوس میرابیلیس به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها حساس هستند، دیگر باکتری‌ها می‌توانند بسیار مقاوم باشند. علاوه بر این ارگانیسم‌های حساس که در معرض غلظتی کمتر از غلظت درمانی آنتی‌بیوتیک قرار می‌گیرند به سرعت مقاوم گردند، بطور کلی مقاومت آنتی‌بیوتیکی بیشتر در عفونت‌های اکتسابی بیمارستانی شکل می‌گیرد.
درمان آنتی‌بیوتیکی برای بعضی عفونت‌ها پیشنهاد نمی‌شود برای مثال در بیماران مبتلا به گاستروانتریت سالمونلایی یا *E.coli* بیشتر درمان علامتی انجام می‌شود، زیرا مصرف آنتی‌بیوتیک می‌تواند سبب طولانی شدن حاملان مدفوعی این ارگانیسم‌ها یا افزایش گرفتاری‌های ثانویه شوند.
جلوگیری از عفونت‌های ناشی از انتروباکتریاسیه مشکل است. زیرا این ارگانسیم‌ها قسمت بزرگی از جمعیت میکروبی درون‌زاد می‌باشند. برخی از فاکتورهای خطر که باید در عفونت‌ها از آنها خودداری کرد عبارتند از: استفاده آزاد از آنتی‌بیوتیک‌هایی که برای باکتری‌های مقاوم می‌تواند انتخابی باشد، انجام روش‌هایی که به سدهای مخاطی آسیب برساند و استفاده از کاتترهای ادراری و غیره.

کنترل عفونت اگزوژن ناشی از انتروباکتریاسیه از نظر تئوری آسان‌تر است. برای مثال: منابع آلوده به ارگانیسم‌ها از جمله سالمونلا به خوبی مشخص است. این باکتری‌ها در ماکیان و تخم‌مرغ فراوان هستند. با دقت در چگونگی تهیه و خشک نگه‌داشتن این قبیل غذاها می‌توان این عفونت‌ها را اندکی کنترل کرد. ارگانیسم شیگلا که بطور عمده در بچه‌ها دیده می شود. اما انتقال دست ـ دهانی و مدفوعی که مسئول گسترش عفونت در این گروه است را نمی‌توان از بین برد. کنترل این عفونت‌ها بطور مؤثر فقط از طریق آموزش و روش‌های مناسب کنترل عفونت امکان‌پذیر است.

واکسیناسیون افراد در معرض خطر به وسیلهٔ واکنش کشته شده یرسینیا پستیس مؤثر می‌باشد. کموپروفیلاکسی افرادی که در تماس نزدیک با افراد مبتلا به طاعون ریوی هستند با تتراسایکلین می‌تواند مفید باشد. از این باکتری می‌توان در بیوتروریست استفاده کرد. واکسن زنده خوراکی غیرفعال و نیز واکسیناسیون با آنتی‌ژن *vi* خالص نیز محافظت کننده هستند. هر دو واکسن حدود ۵۰ تا ۸۰ درصد مؤثرند. واکسیناسیون در چند دوز انجام می‌شود و نیاز به یادآور دارد چون ایمنی‌زایی کوتاه مدت است.

خلاصه

خلاصه ی اشرشیاکلی	
فیزیولوژی و ساختار باسیلهای گرم منفی بیهوازی اختیاری تخمیر کننده، اکسیداز منفی لیپوپلی ساکارید شامل آنتی ژن سوماتیک و اندوتوکسین است **ویرولانس** اندوتوکسین، سدهای نفوذ پذیرغشای خارجی ادهزین ها اگزوتوکسین ها عوامل تهاجم **اپیدمیولوژی** بیشترین باسیل گرم منفی هوازی در روده است بیشترین عامل عفونتهای اندوژن می باشد سویه های عمل گاستروانتریت اغلب اگزوژن هستند **بیماری** باکتریمی عفونت دستگاه ادراری که می تواند به کلیه یا پروستات گسترش یابد	حداقل پنج گروه عامل گاستروانتریت دارد: (EPEC،ETEC،EHEC، EIEC و EAEC) EHEC بطور معمول عامل کولیت خونریزی دهنده و سندرم اورمی همولیتیک می باشد مننژیت نوزادان(توسط $E.coli\ K_1$) عفونت های داخل شکمی **تشخیص** رشد سریع روی محیطهای کشت عمومی و اختصاصی **درمان، پیشگیری و کنترل** بطور معمول درمان علامتی است مگر اینکه بیماری منتشر باشد آنتی بیوتیک درمانی پس از انجام تست حساسیت آنتی بیوتیکی روشهای کنترل عفونت برای پیشگیری از عفونتهای بیمارستانی پخت کامل مواد غذایی بخصوص گوشت ها

خلاصه ی سالمونلا

فیزیولوژی و ساختار

باسیلهای گرم منفی بیهوازی اختیاری
تخمیر کننده، اکسیداز منفی
لیپوپلی ساکارید شامل آنتی ژن سوماتیک و اندوتوکسین است
بیش از ۲۵۰۰ سروتیپ دارد

ویرولانس

قادر به تحمل اسید وزیکول های فاگوسیتیک است
می تواند از روده به سایر بخشهای بدن انتشار یابد
اندوتوکسین

اپیدمیولوژی

بیشترین عفونتها بعلت خوردن محصولات غذایی آلوده (تخم مرغ، گوشت ماکیان و محصولات لبنی) ایجاد می شود
انتقال مستقیم مدفوعی- دهانی در کودکان دیده شده است
سالمونلا تیفی و سالمونلا پارا تیفی از عوامل مهم بیماری در انسان محسوب می شوند
بیماری در افراد در معرض خطر با خورد غذای نیم پخته ایجاد می شود
عفونت در سراسر دنیا و بیشتر در فصول گرم سال روی می دهد

بیماری

کلنیزاسیون باکتری بدون علامت
تب روده ای
انتریت همراه با تب، تهوع، استفراغ، اسهال خونی یا غیر خونی وکرامپهای شکمی
باکتریمی

تشخیص

کشت مدفوع بر روی محیطهای انتخابی و افتراقی

درمان، پیشگیری و کنترل

درمان آنتی بیوتیکی برای انتریت بعلت طولانی شدن دوره بیماری توصیه نمی شود
عفونت با سالمونلا تیفی، پارا تیفی وسایر عفونتهای منتشر با آنتی بیوتیکهای مناسب (فلوروکوینولونها،کلرامفنیکل، تری متوپریم-سولفامتوکسازول و سفالوسپورینهای با طیف وسیع)
بسیاری از عفونتها بوسیله پخت کامل غذا کنترل می شود
حاملین سالمونلا تیفی و پارا تیفی باید شناسایی و درمان شوند
واکسیناسیون برعلیه سالمونلا تیفی در مسافرین به مناطق اندمیک خطر بیماری را کاهش می دهد

خلاصه ی شیگلا

فیزیولوژی و ساختار

باسیلهای گرم منفی بیهوازی اختیاری
تخمیر کننده، اکسیداز منفی
چهار گونه از آن شناخته شده: شیگلا سونه ئی عامل بیشتر عفونتها در کشورهای پیشرفته، شیگلافلکسنری در کشورهای در حال پیشرفت، شیگلا دیسانتری عامل شدیدترین عونتها و شیگلا بویدی که بطور معمول جدا نمی شود

ویرولانس

اندوتوکسین، عوامل چسبندگی و تهاجم و قدرت تکثیر درون سلولی
اگزوتوکسین شیگلا دیسانتری مانع سنتز پروتئین شده و سلول اندوتلیال را تخریب می کند
عامل کولیت همولیتیک و سندرم اورمی همولیتیک هستند

اپیدمیولوژی

انسان تنها مخزن باکتری است
انتقال فرد به فرد و مدفوعی-دهانی است
بیماران در خطر عبارتند از: کودکان کم سن در مراکز نگهداری، اعضای خانواده این کودکان، پرستاران و مردان همجنس باز
تعداد ارگانیسمی که بیماری ایجاد می کند کم است
بیماری در سراسر دنیا روی می دهد اما فصلی نیست

بیماری

گاستروانتریت (شیگلوز)
معمول ترین شکل بیماری اسهال آبکی که پس از ۲-۱ روز کرامپهای شکمی و تنسم ظاهر می شود
تعداد کمی از افراد ناقلین بدون علامت هستند
شکل شدید بیماری توسط شیگلا دیسانتری ایجاد می شود

تشخیص

کشت مدفوع بر روی محیطهای انتخابی و افتراقی

درمان، پیشگیری و کنترل

درمان آنتی بیوتیکی دروه بیماری وریزش باکتری را کوتاه می کند
درمان آنتی بیوتیکی مناسب پس از انجام تست آنتی بیوگرام
درمان تجربی با فلوروکوینولونها و تری متوپریم-سولفامتوکسازول
بسیاری از عفونتها بوسیله پخت کامل غذا کنترل می شود
کنترل بیماری با بکار گیری اصول اولیه بهداشتی مانند شستن دستها امکان پذیر است

خلاصه ی یرسینیا

فیزیولوژی و ساختار

باسیلهای گرم منفی بیهوازی اختیاری
تخمیر کننده، اکسیداز منفی
غشای خارجی باکتری را به خشکی حساس می کند
یرسینیا پستیس با کپسول پوشیده شده است
بعضی از یرسینیاها (یرسینیا انتروکولیتیکا) در سرما رشد می کنند

ویرولانس

کپسول یرسینیا پستیس ضد فاگوسیتوز است
مقاوم به اثر کشندگی سرم
دارای اندوتوکسین، عوامل چسبندگی، فعالیت سلول کشی، مانع از مهاجرت فاگوسیت کننده ها، بلعیده شدن و تجمع پلاکتها می شود

اپیدمیولوژی

یرسینیا پستیس عامل بیماری زئونوز و انسان میزبان اتفاقی است. میزبان طبیعی: رت، سنجاب، خرگوش و حیوانات اهلی هستند
بیماری از طریق گاز گرفتن و تماس مستقیم با بافت آلوده منتقل می شود. انتقال شخص به شخص در بیماران مبتلا به عفونتهای تنفسی از طریق آئروسل انجام می شود.
سایر عفونتهای یرسینیا از طریق غذا یا خون آلوده منتقل می شود

بیماری

یرسینیا پستیس عامل طاعون خیارکی و طاعون ریوی با میزان بالای مرگ ومیر
سایر یرسینیا ها عامل گاستروانتریت هستند
بیماری رودهای در کودکان با بزرگ شدن غدد لنفاوی مزانتریک و علایمی مشابه آپاندیسیت همراه است

تشخیص

باکتری روی بسیاری از محیطها رشد می کند. انکوباسیون طولانی در سرما (۴ درجه) برای جداسازی انتخابی

درمان، پیشگیری و کنترل

عفونتهای یرسینیا پستیس با استرپتومایسین، تتراسیکلین، کلرامفنیکل یا تری متوپریم- سولفامتوکسازول درمان می شوند
عفونتهای گوارشی ناشی از سایر گونه های یرسینیا خود محدود شونده هستند. اگر درمان آنتی بیوتیکی لازم باشد از سفالوسپورینهای با طیف وسیع، کلرامفنیکل، تتراسیکلین ها و تری متوپریم-سولفامتوکسازول استفاده می شود.
طاعون با کنترل جمعیت جوندگان واستفاده از واکسن در افراد در خطر کاهش یافته است
سایر یرسینیاها با تهیه مناسب مواد غذایی کنترل می شوند

فصل دوازدهم
باسیل های گرم منفی و غیر تخمیری
سودوموناس، بورخولدریا، استنوتروفوموناس مالتوفیلیا، اسینتوباکتر

اهداف فصل

دانشجویان با مطالعه این فصل قادر خواهند بود:

- در مورد خصوصیات ساختاری و باسیل های گرم منفی و غیر تخمیری توضیح دهند.
- باسیل های گرم منفی و غیر تخمیری مهم را نام ببرند.
- عوامل بیماریزایی باسیل های گرم منفی و غیر تخمیری را شرح دهند.
- پاتوژنز و بیماریهای ناشی از باسیل های گرم منفی و غیر تخمیری را شرح دهند.
- روشهای تشخیص، درمان و پیشگیری عفونتهای باسیل های گرم منفی و غیر تخمیری را توضیح دهند.

سودوموناس و ارگانیسم های خویشاوند آن

سودوموناس و ارگانیسم های وابسته، گروهی از پاتوژن های فرصت طلب گیاهی، جانوری و انسانی را تشکیل می دهند. با وجود گونه های زیاد در این دسته فقط تعداد اندکی از آنها به طور معمول جدا می شوند. بیش از ۷۵٪ از ایزوله های غیر تخمیری جدا شده از نمونه های بالینی شامل سودوموناس آئروژینوزا، بورخولدریا سپاسیا، استنوتروفوموناس مالتوفیلیا، اسینتوباکتر لوفی و موراکسلاکاتارالیس است (جدول۱-۱۲). این ارگانیسم ها در این فصل مورد بررسی قرار می‌گیرند.

سودوموناس (Pseudomonas)

سودوموناس (سودوموناد) ارگانیسمی با انتشار وسیع است که در خاک، موادمعدنی، گیاهان و آب یافت می شود. همچنین این باکتری در محیط بیمارستانی در مناطق مرطوب مثل غذاها، سینک ها، توالت ها، وسایل دیالیز و حتی در مواد ضد عفونی کننده یافت می شود. سودوموناس معمولاً جزء فلور نرمال محسوب نمی شود مگر درافراد بستری در بیمارستان و یا افراد دارای نقص سیستم ایمنی. دلیل انتشار گسترده سودوموناس ها نیاز های غذایی محدود و ساده آنها می باشد. بسیاری از ترکیبات معدنی می توانند به عنوان منبع کربن و نیتروژن مورد استفاده قرار گیرند. گروهی حتی می توانند در آب مقطر زنده بمانند. سودوموناس ها همچنین فاکتورهای ساختمانی، آنزیم ها و توکسین های بسیاری به منظور افزایش ویرولانس و مقاومت به آنتی بیوتیک های معمول تولید می‌کنند.

با وجود گستردگی وسیع، ویرولانس فاکتورهای مختلف و توانایی رشد و زنده ماندن بالای این ارگانیسم سودوموناس به عنوان پاتوژن معمول محسوب نمی شود. عفونت های سودوموناس به طور فرصت طلب رخ می دهند (یعنی محدود به بیماران با نقص در مکانیسم‌های دفاعی است) از این رو توانایی میزبان در جلوگیری از کلونیزه شدن این باکتری در ممانعت از بروز عفونت های سودوموناسی نقش مهمی ایفا می‌کند.

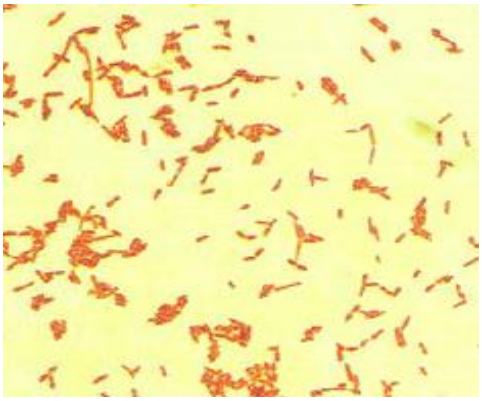
جدول۱-۱۲ باسیل‌های گرم منفی غیر تخمیری مهم	
ارگانیسم	**تاریخچه پیدایش**
اسینتوباکتر بومانی Acinetobater baumannii	به نام میکروبیولوژیست کاشف آن بومان
اسینتوباکتر لوفی A.lwoffii	به نام میکروبیولوژیست کاشف آن لوفی
بورخولدریا سپاسیا Burkholderia cepacia	به نام میکروبیولوژیست کاشف آن بورخولدر سپاسیا، شبه پیاز(سویه های اولیه از پیاز فاسد جدا شدند)
بورخولدریا مالئی B.mallei	عامل بیمار گلاندر
بورخولدریا سودومالئی B.pseudomallei	بسیار شبیه به گونه بورخولدریا مالئی
موراکسلا کاتارالیس Moraxella catarrhalis	به نام چشم پزشک کاشف آن موراکس Catarrhus(ریزش یا زکام)- به التهاب دستگاه تنفس اطلاق میشود.
سودوموناس آئروژینوزا Pseudomonas aeruginosa	اشاره به رنگ سبز تولید شده توسط باکتری
استنوتروفوموناس Stenotrophomonas	اشاره به نیاز باکتری به سوبسترا برای رشد

فیزیولوژی و ساختمان

سودوموناس ها باسیل مستقیم یا کمی خمیده و گرم منفی، متحرک با فلاژل های قطبی می باشند(شکل۱-۱۲). ارگانیسم غیر تخمیری بوده و کربوهیدرات های کمی را در طی متابولیسم های اکسیداتیو مورد مصرف قرار می دهند مثل گلوکز، ریبوز و گلوکونات. اکسیژن پذیرنده نهایی الکترون بوده و وجود سیتوکروم اکسیداز در سودوموناس ها باعث افتراق آنها از گروه انتروباکتریاسه می شود. گرچه این ارگانیسم ها هوازی اجباری محسوب می شوند، ولی با استفاده از نیترات به عنوان پذیرنده نهایی الکترون به جای اکسیژن می توانند به صورت بی هوازی نیز رشد کنند. گروهی از آنها حالت موکوئیدی دارند و واجد کپسول پلی ساکاریدی می‌باشند.

این سویه ها به طور عمده در بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس دیده می شوند. برخی از سودوموناس ها پیگمان های منتشر شونده مثل پیوسیانین (آبی)، فلورسین (زرد- سبز) و پیوروبین (قرمز قهوه ای) تولید می‌کنند.

سودوموناس آئروژینوزا معمول ترین و مهم ترین سودوموناس محسوب می شود. امروزه این جنس شامل ۱۰ گونه است که از نمونه های بالینی جدا شده است.



شکل۱-۱۲ رنگ آمیزی گرم سودوموناس آئروژینوزا، با آرایش تک و جفت

پاتوژنز و ایمنی

سودوموناس آئروژینوزا فاکتورهای ویرولانس متعددی دارد که شامل ترکیبات ساختمانی، توکسین و آنزیم‌های مختلف است (جدول۲-۱۲). بررسی نقش هر کدام از فاکتورها در بیماریزایی مشکل است و شواهد نشان می دهند که ویرولانس این باکتری چند عاملی می باشد.

جدول ۲-۱۲ فاکتورهای ویرولانس مرتبط با سودوموناس آئروژینوزا

فاکتورهای ویرولانس	عملکرد
اجزای ساختاری کپسول	پلی ساکارید موکوئیدی، ادهسین، ممانعت از اثرکشندگی آنتی بیوتیک (مانند آمینوگلیکوزید)، مهار فعالیت نوتروفیل و لنفوسیت
پیلی	ادهسین
لیپوپلی ساکارید (Lps)	فعالیت اندوتوکسینی
پیوسیانین	تحریک عملکرد مژه، تحریک پاسخ التهابی، واسطه تخریب بافتی از طریق تولید رادیکال های اکسیژن سمی (مانند هیدروژن پراکساید، سوپر اکساید، رادیکال های هیدروکسیل) و افزایش ترشح اینترلوکین ۸
سموم و آنزیم ها اگزوتوکسین A	ممانعت از سنتز پروتئین، تولید آسیب بافتی (مانند پوست، قرنیه) سرکوب کننده ایمنی
اگزوتوکسین S	مانع از سنتز پروتئین، سرکوب کننده ایمنی
سایتوتوکسین (لوکوسیدین)	سایتوتوکسیک برای غشاهای یوکاریوت (مانند تخریب عملکرد لوکوسیت، ایجاد آسیب مویرگ ریوی)
الاستاز	تخریب بافت های حاوی الاستین (مانند رگ های خونی، بافت ریه، پوست) کلاژن، ایمونوگلوبولین ها و فاکتورهای کمپلمان
الکالین پروتئاز	تخریب بافتی، غیر فعال کردن اینترفرون و فاکتور نکروز دهنده توموری آلفا
فسفولیپاز C	همولیزین حساس به حرارت، واسطه تخریب بافتی، تحریک پاسخ التهابی
رامنولیپید	همولیزین مقاوم به حرارت، تخریب بافت های حاوی لسیتین، ممانعت از فعالیت مژه های ریوی
مقاومت آنتی بیوتیکی	ایجاد اختلال در درمان ضد میکروبی

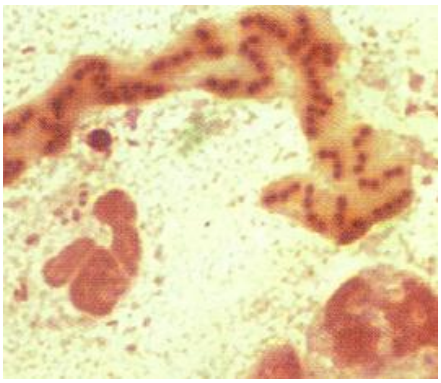
ادهسین

چسبیدن سودوموناس آئروژینوزا به سلول های میزبان توسط پیلی و عوامل غیر از پیلی صورت می گیرد. پیلی در اتصال به سلول های اپیتلیال مهم بوده و دارای ساختاری مشابه با پیلی نیسریاگونوره آ می باشد. همچنین سودوموناس آئروژینوزا نورآمینیداز تولید می کند که باقی مانده های سیالیک اسید را از گیرنده های پیلی حذف می کند و باعث افزایش اتصال باکتری به سلول های اپیتلیال می شود.

عوامل غیر پیلی نیز در سطح باکتری در اتصال سودوموناس به سلول میزبانی مهم هستند اما مشخصات آنها هنوز به خوبی بررسی نشده است.

کپسول پلی ساکاریدی

سودوموناس آئروژینوزا کپسول پلی ساکاریدی تولید می کند (غالباً بـه عنـوان اگزوپلـی سـاکارید موکوئیـدی، لایـه آلژینـات یـا گلیکوکالیکس شناخته شده) که چندین نقش دارد (شکل ۲-۱۲). این لایه پلی ساکاریدی به عنوان لنگـر بـاکتری را بـه سـلول های اپیتلیال و موسین تراکئوبرونشیال متصل می کند. کپسول باعث حفاظت باکتری در برابر فاگوسـیتوز شـده و خاصـیت ضـد آنتی بیوتیکی مثل آمینوگلیکوزید دارد. تولید پلی ساکارید موکوئیدی تحت مکانیسم های ژنی مختلفی است و ژن کنترل کننـده تولید پلی ساکارید آلژینات می تواند در بیمارانی مثل بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس، یا بیماران مبتلا بـه عفونـت تنفسـی مزمن که به مدت طولانی در معرض کلنیزاسیون با سویه های موکوئیدی سودوموناس قرار گرفته اند دیده می شود. در شـرایط آزمایشگاهی سویه های موکوئیدی می توانند به فنوتیپ غیر موکوئیدی تبدیل شود.



شکل ۲-۱۲ رنگ آمیزی گرم سودوموناس آئروژینوزا که با کپسول موکوئیدی (در نمونه‌ای از بیمار مبتلا به سیستیک فیبروزیس) احاطه شده است.

اندوتوکسین

اندوتوکسین لیپوپلی ساکارید در سودوموناس همانند سایر باسیل های گرم منفی آنتی ژن اصلی دیواره سلولی می باشد. لیپید A باعث بروز اثرات بیولوژیک متعددی در سندرم سپسیس می شود.

پیوسیانین

پیوسیانین توکسـین آبـی رنگـی اسـت کـه توسـط سـودوموناس هـا تولیـد شـده و ایجـاد محصـولات سـمی اکسـیژن مثـل سوپراکسـاید و هیـدروژن پراکسـاید را کاتـالیز مـی کنـد. در حضـور پیـوچلین (آهـن متصـل بـه سـیدروفور) رادیکـال هـای هیدروکسیل بیشتری تولید می شود کـه باعـث آسـیب بـافتی مـی شـود. ایـن پیگمـان محـرک ترشـح اینترلـوکین ۸ اسـت و منجر به افزایش جذب نوتروفیل ها شده است.

اگزوتوکسین A

اگزوتوکسین A یکی از مهم ترین فاکتورهای ویرولانس تولید شده توسط سویه های پاتوژن سودوموناس آئروژینـوزا اسـت. این توکسین با روشی مشابه با توکسین دیفتری سنتز پروتئین را در سلول هـای یوکاریوتیـک مختـل مـی کنـد. البتـه ایـن دو توکسین از نظر ساختمانی و ایمونولوژیکی با هـم تفـاوت داشـته و اگزوتوکسـین A از پتانسـیل کمتـری نسـبت بـه توکسـین کورینوباکتریوم دیفتری برخوردار است. این توکسین در عفونت های زخمی و عفونت های مزمن تنفسی از عوامل عمـده ایجـاد تخریب بافتی محسوب می شود.

اگزوآنزیم S

اگزوآنزیم S و T توکسین خارج سلولی هستند که توسط یک سوم از سودوموناس آئروژینوزاهای ایزوله شده تولید می‌شود و مانع از سنتز پروتئین می گردد.

اگزوتوکسین T و اگزوآنزیم S هر دو آدنوزین دی فسفات ریبوزیل ترانسفراز (ADP) هستند. زمانی که سیستم ترشحی تیپ III پروتئین ها را به داخل سلول های هدف یوکاریوتیک وارد می کند، منجر به آسیب سلول های اپیتلیال و تسهیل انتشار باکتری، تهاجم بافتی و نکروز می شود.

الاستاز

دو آنزیم به نام های Las A (سرین پروتئاز) و Las B (متالوپروتئاز حاوی روی) فعالیت سینرژیسم دارند که موجب تجزیه الاستین و تخریب بافت پارانشیمال ریه و بروز ضایعات هموراژیک (اکتیما گانگرونوزوم) می‌شوند. این آنزیم‌ها همچنین موجب تخریب اجزاء کمپلمان و ممانعت از فعالیت عملکرد و کموتاکسی نوتروفیل‌ها شده که در عفونت‌های حاد باعث پیشرفت آسیب‌های بافتی می گردد. عفونت های مزمن سودوموناس آئروژینوزا با ساخته شدن آنتی بادی علیه Las A و Las B و رسوب کمپلکس‌های ایمنی در بافت های عفونی مشخص می شوند.

آلکالین پروتئاز

مشابه الاستاز، آلکالین پروتئاز منجر به اختلال بافتی و انتشار سودوموناس آئروژینوزا می شود. این آنزیم غالباً بر هم زننده پاسخ های ایمنی میزبان است.

فسفولیپاز C

فسفولیپاز C همولیزین حساس به حرارت است و با شکستن لیپیدها و لستین انهدام بافتی را تسهیل می کند. نقش این آنزیم در عفونت های تنفسی و ادراری نامشخص است با این حال ارتباط مهمی بین محصولات همولیزینی و بیماری شناسایی شده است.

رامنولیپید

رامنولیپید یک همولیزین مقاوم به حرارت است که باعث از بین رفتن لکتین موجود در سطح بافت های بدن می‌شود. این همولیزین منجر به مهار فعالیت مژه های دستگاه تنفسی می‌شود.

مقاومت آنتی بیوتیکی

سودوموناس آئروژینوزا به صورت ژنتیکی به بسیاری از آنتی بیوتیک‌ها مقاوم بوده و می تواند در طی درمان با سایر آنتی بیوتیک ها، موتانت های مقاوم دیگری نیز تولید کند. اگر چه مکانیسم های زیادی برای بروز مقاومت شناخته شده اما موتاسیون در پروتئین های پورین مکانیسم اصلی مقاومت می باشد.

نفوذ آنتی بیوتیک ها به درون سلول های سودوموناسی از طریق منافذ غشاء خارجی صورت می گیرد. اگر در پروتئین‌های سازنده این منافذ موتاسیون رخ دهد جریان عبور مواد از این کانال ها دچار تغییر شده و باکتری به بسیاری از آنتی بیوتیک‌ها مقاوم می شود. سودوموناس آئروژینوزا مقادیر متفاوتی بتالاکتاماز تولید می کند که منجر به غیر فعال شدن بسیاری از آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام (مثل پنی سیلین، سفالوسپورین و کارباپنم می‌شود).

اپیدمیولوژی

سودوموناس ها پاتوژن های فرصت طلبی هستند که در محیط های مختلفی یافت می‌شوند. سودوموناس‌ها احتیاجات غذایی ساده ای داشته و طیف وسیعی از دما را تحمل می‌کنند (۴۲-۴ $^{\circ}$ C) و به آنتی بیوتیک ها و مواد دزانفکتانت مقاومت نشان می‌دهند. جداسازی سودوموناس از بیماران بستری نگران کننده نیست اما فقط در مواقعی که نشانه هایی از وجود بیماری مشاهده شود درمان انجام می گیرد. جداسازی سودوموناس‌ها خصوصاً گونه های غیر از سودوموناس آئروژینوزا از نمونه های کلینیکی ممکن است در اثر آلوده شدن نمونه ها در طول جمع آوری و انجام مراحل آزمایشگاهی صورت گرفته باشد. از آنجایی که این ارگانیسم ها پاتوژن های فرصت طلب هستند اهمیت نمونه ایزوله باید با بررسی تظاهرات بالینی بیمار سنجیده شود.

سندرم‌های کلینیکی

عفونت‌های ریوی

عفونت های سودوموناس آئروژینوزا در دستگاه تنفس تحتانی می تواند از کلنیزاسیون بدون علامت یا تراکئوبرونشیت خوش خیم تا برونکوپنومونی نکروز دهنده شدید را در برگیرد.

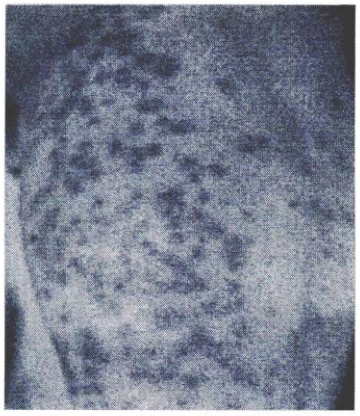
کلنیزه شدن باکتری در مبتلایان به سیستیک فیبروزیس، بیماری های مزمن ریوی یا نوتروپنی دیده می شود. عفونت‌های ریوی سودوموناس در مبتلایان به سیستیک فیبروزیس با بیماری های زمینه ای مثل بیماری های تهاجمی پارانشیم ریه همراه است. سویه های موکوئیدی که معمولاً از نمونه های بیماران ذکر شده جدا می‌شود در آنتی بیوتیک تراپی به سختی قابل کنترل هستند. شرایطی که بیماران دارای نقص ایمنی را مستعد عفونت با سودوموناس می کند: (۱) درمان قبلی با آنتی بیوتیک های وسیع الطیف که باعث اختلال در جمعیت باکتری های طبیعی می شود. (۲) استفاده از تجهیزات درمانی تنفسی که ممکن است باعث عرضه باکتری به مجاری تنفسی تحتانی شود. بیماری تهاجمی در این گروه با برونکوپنومونی دو طرفه منتشر همراه با آبسه های کوچک و نکروز بافتی مشخص می شود. میزان مرگ ومیر بیش از ۷۰ درصد است.

عفونت‌های اولیه پوستی

سودوموناس آئروژینوزا می تواند عفونت های پوستی مختلفی را سبب شود. عفونت زخم های حاصل از سوختگی بیشترین مورد مشاهده شده محسوب می شود (شکل۳ -۱۲). کلنیزه شدن آئروژینوزا در زخم های سوختگی با آسیب موضعی عروق ، نکروز بافتی و باکتریمی دنبال می شود. سطح مرطوب زخم های سوختگی و کمبود پاسخ نوتروفیلیک از عوامل مستعد کننده رخداد عفونت های سودوموناس است. مصرف پمادهای موضعی در درمان زخم ها موفقیت محدودی در کنترل کلنیزه شدن سودوموناس در بیماران دارد.

از عفونت های شایع دیگر که توسط گونه های سودوموناس در نتیجه شناور شدن در آب های آلوده (حمام آب گرم، شناکردن در استخر و حوضچه) رخ می‌دهد فولیکولیت می باشد (شکل۴ -۱۲).

عفونت ثانویه سودوموناس آئروژینوزا در مبتلایان به آکنه و کسانی که موی پای خود را می کنند روی می دهد. همچنین سودوموناس آئروژنوزا در افرادی که دست هایشان تماس مداوم با آب دارد منجر به بروز عفونت های ناخن می شود.



شکل۳-۱۲ عفونت سودوموناسی یک زخم سوختگی شکل۴-۱۲ فولیکولیت سودوموناسی

عفونت دستگاه ادراری

عفونت دستگاه ادراری به طور اولیه در بیمارانی که کاتترهای ادراری دارند دیده می شود به طور معمول این بیماران تحت درمان، چند آنتی بیوتیکی هستند که باعث گزینش سودوموناس های مقاوم به آنتی بیوتیک می شود.

عفونت گوش

عفونت گوش خارجی به وفور توسط سودوموناس آئروژینوزا در شناگران (گوش شناگران) به عنوان یک ریسک فاکتور مهم روی می دهد. این عفونت با مصرف آنتی بیوتیک های موضعی و خشک کردن قابل کنترل است. عفونت بد خیم گوش خارجی حالت شدید بیماری است که در افراد دیابتیک و افراد مسن دیده می شود. این عفونت می تواند بافت های زیرین را مورد تهاجم قرار داده و باعث آسیب اعصاب و استخوان جمجمه شده و حتی موجب مرگ گردد. درمان های تهاجمی ضد میکروبی و انجام اعمال جراحی در مورد بیماران مورد نیاز است. سودوموناس آئروژینوزا همچنین می تواند از عوامل عفونت‌های مزمن گوش میانی باشد.

عفونت چشم

عفونت های چشمی در پی ترومای اولیه در قرنیه چشم رخ می دهند (خراشیدگی ناشی از زخم روی سطح چشم) و سپس نسبت به ورود سودوموناس آئروژینوزا از آب آلوده آسیب پذیر می شود. زخم های قرنیه توسعه یافته و می تواند به سوی بیماری های وخیم تر چشمی پیش رود (در صورت عدم درمان).

باکتریمی و اندوکاردیت

باکتریمی سودوموناس آئروژینوزا از نظر کلینیکی نسبت به عفونت سایر باکتری های گرم منفی غیر قابل تشخیص است اگر چه میزان مرگ و میر در این بیماران بالاتر است. این میزان بالای مرگ ومیر مربوط است به: (۱) تمایل این ارگانیسم به بیماران با ضعف سیستم ایمنی (۲) ویرولانس ذاتی باکتری. باکتریمی در اغلب موارد در بیماران مبتلا به نوتروپنی، دیابت، سوختگی های وسیع و بدخیمی های هماتولوژیک رخ می دهد. بیشتر موارد باکتریمی سودوموناسی از عفونت دستگاه تنفسی تحتانی، دستگاه ادراری، پوست و بافت های نرم خصوصاً زخم های سوختگی منشاء می گیرد. زخم های مشخص پوستی به نام اکتیما گانگرونوزم در تعداد کمی از بیماران دیده می شود. زخم ها به صورت هموراژیک، نکروتیک در می آیند. آزمایشات میکروسکوپی، ارگانیسم های فراوان، عروق تخریب شده و بر طبق آنچه در بیماران نوتروپنی انتظار می رود عدم حضور نوتروفیل ها را نشان می دهد.

اندوکاردیت سودوموناسی به وفور در موارد استعمال نادرست داروهای داخل وریدی مشاهده می شود. وسایل تزریق آلوده به ارگانیسم (با منشاء آب آلوده) باعث انتقال سودوموناس می شود. دریچه سه لختی قلب اغلب در گیر شده و بیماری سیر مزمن داشته و نسبت به عفونت دریچه های آئورتی و میترال تشخیص بهتری دارد.

سایر عفونت‌ها

سودوموناس آئروژینوزا از عوامل مؤثر در بروز عفونت های مختلفی از جمله عفونت های گاستروانتستینال، دستگاه عصبی مرکزی و سیستم عضلانی – اسکلتی می باشد. شرایط زمینه ای لازم برای اکثر عفونت های سودوموناسی عبارتند از: (۱) حضور ارگانیسم در مخازن مرطوب (۲) کاهش یا حذف سیستم دفاعی میزبان (تروماهای جلدی – حذف فلورنرمال در پی مصرف آنتی بیوتیک و نوتروپنی).

تشخیص آزمایشگاهی

کشت

از آنجا که سودوموناس ها نیازمندی های غذایی ساده ای دارند می توان آنها را روی محیط های کشت معمولی مثل بلادآگار یا مک کانکی آگار کشت داد. در محیط مایع ، رشد به بخش سطحی محیط کشت محدود می شود.

تشخیص

مورفولوژی کلونی (اندازه- همولیز- پیگمان) (شکل۵-۱۲) به همراه نتایج تست های سریع بیوشمیایی (اکسیداز مثبت) برای تشخیص اولیه به کار می روند. به عنوان مثال سودوموناس آئروژینوزا رشد سریع و همولیز بتا و کلنی های مسطح با لبه های منتشر به همراه پیگمان سبز ناشی از پیوسیانین (آبی) و فلوئورسین (زرد) داشته و دارای بویی شبیه به انگور است. اگرچه شناسایی سودوموناس آئروژینوزا نسبتاً ساده است اما تشخیص سایر سودوموناس ها ممکن است به انجام تست های فیزیولوژیکی گران قیمتی نیاز داشته باشد.

شکل۵-۱۲ مورفولوژی کلنی سودوموناس آئروژینوزا به پیگمانتاسیون سبز رنگ که در اثر تولید رنگ های محلول در آب (آبی پیوسیانین و زرد فلورسین) به وجود آمده توجه کنید.

درمان، پیشگیری، کنترل

درمان های ضد میکروبی علیه سودوموناس ها بی نتیجه است زیرا (۱) بیماران مبتلا به نقص سیستم ایمنی قادر به افزایش عملکرد آنتی بیوتیکی نبوده (۲) سودوموناس ها نیز به طور تیپیک به بسیاری از آنتی بیوتیک ها مقاومند (جدول۳-۱۲). حتی ارگانیسم های حساس نیز در طی درمان آنتی بیوتیکی با تولید آنزیم های خنثی کننده فعالیت آنتی بیوتیک (بتالاکتاماز) و یا با انتقال پلاسمیدهای مقاومت از سویه های حساس و یا با موتاسیون در ژن کد کننده پورین ها، مقاوم می شوند. به علاوه برخی از آنتی بیوتیک ها فاقد کارایی مناسب در محل عفونت هستند (مثل فعالیت ضعیف آمینوگلیکوزیدها در محیط اسیدی آبسه). انتقال ایمونوگلوبین ها و گرانولوسیت ها به منظور بهبود سیستم ایمنی می تواند در بیماران مبتلا به عفونت های سودوموناسی و دارای نقص ایمنی مفید واقع شود.

کوشش برای ریشه کنی سودوموناس ها از بیمارستان بی فایده است. کنترل مؤثر عفونت باید بر پایه پیشگیری از آلوده شدن لوازم استریل بیمارستانی مثل دستگاه های دیالیز و تجهیزات درمانی عفونت های تنفسی باشد. استفاده بی رویه آنتی بیوتیک ها نیز باید کنترل شود تا مانع از بین رفتن فلور نرمال و ایجاد سویه های مقاوم به آنتی بیوتیک شود.

جدول۳-۱۲ مکانیسم های مقاومت آنتی بیوتیکی در سودوموناس آئروژینوزا

آنتی بیوتیک	مکانیسم های مقاومت
بتالاکتام	هیدرولیز بتالاکتام، کاهش نفوذ پذیری، تغییر پروتئین های اتصالی
آمینوگلیکوزید	هیدرولیز آنزیمی با استیلاسیون، آدنیلاسیون یا فسفوریلاسیون، کاهش نفوذپذیری، تغییر هدف ریبوزومی
کلرامفنیکل	هیدرولیز آنزیمی از طریق استیل ترانسفراز، کاهش نفوذپذیری
فلوروکوینولون ها	تغییر هدف (DNA جیراز)، کاهش نفوذپذیری

بورخولدریا (Burkholderia)

چهارعضوی که قبلاً به عنوان سودوموناس طبقه بندی می‌شدند اینک به عنوان اعضای جنس بورخولدریا محسوب می‌گردند. بورخولدریا سپاسیا کمپلکسی از ۹ گونه است که این گونه‌ها توسط تست‌های فنوتیپیک شناسایی می‌شوند و این مجموعه به نام کمپلکس بورخولدریا سپاسیا شناخته می‌شود. بورخولدریا سپاسیا و بورخولدریا سودومالئی از پاتوژن های مهم انسانی هستند. بورخولدریا گلادیولی[1] و مالئی ندرتاً عفونت‌های انسانی ایجاد می‌کنند.

سپاسیا همانند آئروژینوزا می تواند در سطوح مرطوب کلنیزه شده و به طور معمول در ایجاد عفونت های بیمارستانی دخالت دارد. عفونت های حاصل از این ارگانیسم شامل: (۱) عفونت های دستگاه تنفسی در مبتلایان به سیستیک فیبروزیس یا بیماری های گرانولوماتوز مزمن، (۲) عفونت دستگاه ادراری در بیماران استفاده کننده از کاتتر (۳) سپتی سمی خصوصاً در بیمارانی که از کاتترهای آلوده درون رگی استفاده می کنند و (۴) سایر عفونت های فرصت طلب می باشد.

همانند سایر عفونت های ریوی عفونت بورخولدریا سپاسیا ویرولانس کمی داشته و منجر به مرگ نمی شود. این ارگانیسم به تری متوپریم- سولفومتوکسازول حساس می باشد. اگر چه این پاتوژن در شرایط آزمایشگاهی به پیپراسیلین حساسیت نشان می دهد اما استفاده وسیع الطیف سفالوسپورین ها و سیپروفلوکساسین ها باعث شده که پاسخ کلینیکی به این آنتی بیوتیک ها ضعیف شود. بورخولدریا سودومالئی ساپروفیتی است که در آب، خاک و سبزیجات یافت می شود.

این ارگانیسم انتشار جهانی داشته اما به طور عمده در آسیای جنوبی، هند، آفریقا و استرالیا دیده می شود. ارگانیسم باعث ایجاد عفونت فرصت طلب به نام ملیوئیدوز شود. در افراد با سیستم ایمنی مناسب می تواند به صورت عفونت چرکی حاد یا عفونت ریوی مزمن ظاهر شود. بیماری می تواند از چند روز تا چند سال به طول انجامد

میلوئیدوزیس تظاهرات متفاوتی دارد. اکثر افرادی که با این پاتوژن تماس داشته اند بدون علامت هستند اما عفونت چرکی پوستی موضعی در برخی از افراد ایجاد شده و با لنفادنوپاتی موضعی، تب و تهوع دنبال می شود. این فرم از بیماری یا بدون بجا گذاشتن عارضه ای بهبود می یابد و یا به سرعت به سمت سپسیس شدید پیشرفت می کند. سومین فرم بیماری به صورت بیماری ریوی است از حالات خفیف تا حالات (از برونشیت خفیف تا پنومونی نکروز دهنده) و در صورت عدم درمان مناسب آنتی بیوتیکی ایجاد حفره رخ می کند. امروزه از بورخولدریا سودومالئی به عنوان سلاح بیولوژیک استفاده می شود، در نتیجه کار روی این باکتری محدودیت هایی دارد و در آزمایشگاه هایی که مجوز لازم را دارند تحقیقات انجام می شود. جداسازی سودومالئی برای تشخیص باید با دقت انجام شود زیرا ارگانیسم به شدت عفونت زاست. ترکیب تری متوپریم- سولفومتوکسازول و مصرف گسترده سفالوسپورین برای درمان عفونت سیستمیک توصیه می شود.

1. Burkholderia gladioli

استنوتروفوموناس مالتوفیلیا (Stenotrophomonas maltophilia)

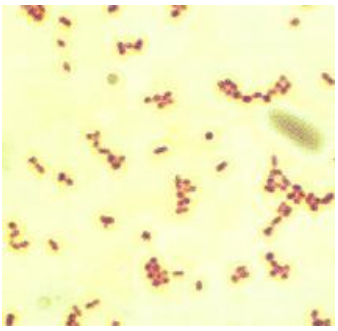
استنوتروفوموناس مالتوفیلیا از باسیل های غیر تخمیری و گرم منفی است. این ارگانیسم قبلاً در گروه سودوموناس ها طبقه بندی می شد سپس در جنس گزانتوموناس قرار گرفت و نهایتاً به جنس استنوتروفوموناس منتقل شد. ماهیت فرصت طلبی شناخته شده ارگانیسم باعث ایجاد عفونت در افراد ضعیف و آسیب مکانیسم های دفاعی می‌شود و از آنجایی که این باکتری نسبت به بسیاری از آنتی بیوتیک های β لاکتام و آمینوگلیکوزیدی مقاوم است، بیماران باید تحت درمان آنتی بیوتیکی طولانی مدت قرار گیرند که همین مسئله خطر عفونت زایی این پاتوژن را افزایش می دهد. طیف عفونت های بیمارستانی حاصل از این ارگانیسم وسیع بوده و شامل باکتریمی، پنومونی، مننژیت، عفونت های زخمی و عفونت های مجاری ادراری می‌باشد. در اپیدمی‌های بیمارستانی ردپایی از این باکتری در محلول های ضد عفونی کننده، دستگاه های درمانی تنفسی و تجهیزات نمایشگر و ماشین‌های یخ ساز دیده شده است.

آنتی بیوتیک تراپی به علت مقاومت بالای ارگانیسم پیچیده است. تری متوپریم- سولفومتوکسازول فعال ترین دارو علیه ارگانیسم بوده هم چنین فعالیت خوبی نیز در مورد کلرامفنیکل و سفتازیدیم دیده شده است.

اسینتوباکتر (Acinetobacter)

طبقه بندی اسینتوباکتر سر در گم کننده است. این جنس می تواند به دو گروه تقسیم شود: گونه ای که گلوکز اکسیداتیو است (اسینتوباکتر بومانی[1] که شایعترین است) و گونه ای گلوکز غیر اکسیداتیو هستند (اسینتوباکتر لوفی[2]). اسینتوباکتر هوازی مطلق است، اکسیداز منفی، گرم منفی، بشکل کوکوباسیل (شکل۶-۱۲) هستند. اسینتوباکترها در طبیعت و در بیمارستان ها یافت می‌شوند. آنها در سطوح مرطوب مثل وسایل درمانی تنفسی و در سطوح خشک مثل پوست انسان که معمولاً محل شایعی برای باکتری های گرم منفی نیست دیده می شوند. این باکتری ها نخستین بخشی از فلور نرمال اوروفارنکس در تعداد کمی از افراد سالم هستند که در طی دوران بستری شدن در بیمارستان به میزان زیادی تکثیر می یابند.

اسینتوباکترها ارگانیسم های فرصت طلبی هستند که باعث ایجاد عفونت مجاری تنفسی، مجاری ادراری و زخم‌ها و سپتی‌سمی می گردند افراد در معرض خطر برای عفونت‌های اسینتوباکتر، افرادی هستند که آنتی بیوتیک های وسیع الطیف مصرف کرده اند، اخیراً جراحی داشته اند یا آنهایی که از دستگاه تنفسی مصنوعی استفاده کرده اند. درمان عفونت ها مشکل است زیرا این ارگانیسم ها خصوصاً بومانی اغلب به آنتی بیوتیک ها مقاوم هستند. آنتی بیوتیک باید با انجام تست های تعیین حساسیت انتخاب شود و در موارد شدید عفونت، درمان باید شامل آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام (سفتازیدیم، ایمی پنم) به همراه یک آمینوگلیکوزید باشد.



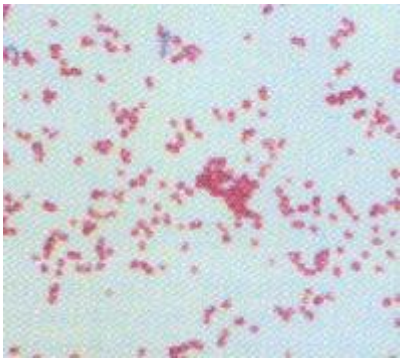
شکل۶-۱۲ رنگ آمیزی گرم اسینتوباکتربومانی

موراکسلا (Moraxella)

این گروه نیز بر اساس آنالیزهای اسیدنوکلئیک طبقه بندی شده اند. موراکسلا کاتارالیس نیز مهم ترین پاتوژن این گروه به حساب می آید. موراکسلا هوازی مطلق، اکسیداز مثبت و دیپلوکوک گرم منفی است (شکل ۷-۱۲). موراکسلا کاتارالیس علت شایع برونشیت و برونکوپنومونی می‌باشد (در بیماران مسن مبتلا به بیماری های ریوی). همچنین می تواند موجب سینوزیت و اوتیت شود. دو عفونت قبلی در افراد سالم هم دیده می شود. بسیاری از ایزوله ها قادر به تولید آنزیم های β لاکتاماز هستند و به پنی سیلین مقاوم می باشند. اما این باکتری ها به سفالوسپورین، اریترومایسین،

1- Acintobacter baumannii
2- Acintobacter lwoffii

تتراسایکلین، تری متوپریم – سولفامتوکسازول و ترکیبی از پنی سیلین و یک مهار کننده بتالاکتاماز (کلاوولانیک اسید) حساس هستند. دو گونه موراکسلا اُسلنسیس[1] و موراکسلا نان لیکوفاسنس[2] در سطح پوست و اعضای مخاطی دهان و دستگاه ادراری-تناسلی وجود دارند. این گونه ها ندرتاً عفونت های فرصت طلب ایجاد می کنند.



شکل۷-۱۲ رنگ آمیزی گرم موراکسلا کاتارالیس

خلاصه

خلاصه‌ی سودوموناس آئروژینوزا	
فیزیولوزی و ساختار باسیل های گرم منفی کوچک، هوازی مطلق، غیر تخمیری، نیازمندی های تغذیه ای ساده کپسول اگزوپلی ساکاریدی موکوئیدی **ویرولانس** مراجعه به جدول ۲-۱۲ **اپیدمیولوژی** در مکان های مرطوب در بیمارستان (مانند گلدان ها، ظرف شویی، توالت، دستگاه دیالیز و کمک تنفسی) و در طبیعت به وفور یافت می شود. رویداد فصلی خاصی برای بیماری وجود ندارد. کلونیزاسیون گذرا در مجرای تنفسی و معده – روده‌ای بیماران بستری به ویژه آنهایی که با آنتی بیوتیک های وسیع الطیف درمان می شوند یا در معرض ابزار کمک تنفسی قرار دارند یا به مدت طولانی در بیمارستان بستری هستند.	**بیماری‌ها** رجوع شود به کادر بعدی **تشخیص** به سرعت بر روی محیط های متداول آزمایشگاهی رشد می کند. سودوموناس آئروژینوزا با صفاتی نظیر بتا همولیز، پیگمان سبز و بوی انگور و واکنش های بیوشیمیایی ساده (مانند واکنش مثبت اکسیداز و مصرف اکسیداتیو قندها) شناسایی می شود. **درمان، پیشگیری و کنترل** استفاده توأم از آنتی بیوتیک های مؤثر (مانند آمینوگلیکوزید و آنتی بیوتیک های بتالاکتام) غالباً ضروری است. درمان تک دارویی کارایی ندارد و می تواند سویه های مقاوم را برگزینند. عفونت های بیمارستانی باید با نظارت بر نحوه استریلیزاسیون ابزارهای موجود در بیمارستان تحت کنترل درآید. استفاده غیر ضروری از آنتی بیوتیک های وسیع الطیف باعث بروز ارگانیسم های مقاوم به دارو می شود.

1. Moraxella osloensis
2. Moraxella nonliquefaciens

خلاصه‌ی علایم بالینی ناشی از باسیل های پاتوژن گرم منفی و غیر تخمیری	
سودوموناس آئروژینوزا P.aeruginosa **عفونت ریوی:** طیفی از تحریک خفیف برونش (تراکئوبرونشیت) تا نکروز پارانشیم ریه (برونکوپنومونی نکروزان) **عفونت اولیه پوست:** عفونت فرصت طلب زخم‌ها (مثلاً سوختگی) تا عفونت موضعی فولیکول‌های مو (مثلاً به دلیل غوطه ور شدن در آب آلوده مانند وان داغ) **عفونت مجاری ادراری:** عفونت فرصت طلب در بیمارانی که از کاتترهای ادراری استفاده می کنند یا تحت درمان با آنتی بیوتیک های وسیع الطیف هستند. **عفونت گوش:** با طیفی از مشکلات از تحریک گوش خارجی (گوش شناگران) تا تخریب مهاجم استخوان های جمجمه، عفونت گوش همراه است. **عفونت چشم:** عفونت فرصت طلب قرنیه آسیب دیده و قرار گرفته در معرض عفونت **باکتریمی:** انتشار باکتری از عفونت اولیه (مثلاً ریوی) تا بافت های دیگر، می تواند به وسیله ضایعات نکروتیک پوست مشخص شود (اکتیماگانگروزم) که توسط کمپلکس بورخولدریا سپاسیا ایجاد می‌شود. **عفونت های ریوی:** مهم ترین عفونت های نگران کننده در بیماران مبتلا به گرانولوماتوز مزمن یا سیستیک فیبروزیس است که می‌تواند تخریب قابل توجهی در بافت ریه ایجاد کند.	**کمپلکس بورخولدریا سپاسیا** B.cepacia complex **عفونت های ریوی:** طیفی از برونکوپنومونی اولیه در بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس تا بیماری گرانولوماتوز مزمن **عفونت های فرصت طلب:** عفونت مجاری ادراری در بیمارانی که سوند ادراری دارند: باکتری در بیماران مبتلا به نقص ایمنی با کاتترهای داخل عروقی آلوده. **بورخولدریا سودومالئی**B.pseudomallei **عفونت های ریوی:** طیفی از کلنیزاسیون بدون علامت تا تشکیل آبسه **استنوتروفوموناس مالتوفیلیا** S.maltophilia **عفونت های فرصت طلب:** عفونت های مختلف (به طور شایع تر، ریوی و مجاری ادراری) در بیماران نقص ایمنی که قبلاً تحت درمان آنتی بیوتیک های وسیع الطیف قرار گرفته اند. **گونه های اسینتوباکتر** Acinetobacter species عفونت های ریوی: پاتوژن های فرصت طلب در بیمارانی که درمان های تنفسی دریافت می کنند. **گونه های موراکسلا** Moraxella species **عفونت های ریوی:** تراکئوبرونشیت یا برونکوپنومونی در بیماران مبتلا به بیماری ریوی مزمن (به طور شایع تر توسط موراکسلا کاتارالیس ایجاد شده)

فصل سیزدهم
کوکوباسیل های گرم منفی ،بروسلا ،فرانسیسلا، لژیونلا،بوردتلا،هموفیلوس و باکتری های خویشاوند آن

اهداف فصل

دانشجویان با مطالعه این فصل قادر خواهند بود:

- در مورد خصوصیات ساختاری و کشت کوکوباسیل های گرم منفی توضیح دهند.
- کوکوباسیل های گرم منفی مهم را نام ببرند.
- عوامل بیماریزایی کوکوباسیل های گرم منفی مهم را شرح دهند.
- پاتوژنز و بیماریهای ناشی از کوکوباسیل های گرم منفی مهم را شرح دهند.
- روشهای تشخیص، درمان و پیشگیری عفونتهای کوکوباسیل های گرم منفی را توضیح دهند.

بروسلا و فرانسیسلا

فرانسیسلا و بروسلا پاتوژن های مهم ایجاد کننده بیماریهای مشترک بین انسان و حیوان هستند. این ارگانیسم ها به عنوان عامل بالقوه در بیوتروریسم، کوکوباسیل بسیار کوچک، دیر رشد و مشکل پسند هستند.

بروسلا

جنس بروسلا دارای شش گونه است، چهارگونه که سبب بروسلوز در انسان می شوند عبارتند از: بروسلا آبورتوس، بروسلا ملی تنسیس، بروسلا سوئیس و بروسلا کنیس (کادر ۱-۱۳). برخی اسامی بر پایه منبعی که میکروبیولوژیست ها آنها را جدا نموده اند و ارگانیسم ها را شرح داده اند مشخص می گردد، (مثلاً : سردیوید بروس { بروسلوز} برناردبنگ { بیماری بنگ} و یا تظاهر کلینیکی (تب مواج) و یا نواحی که شیوع پیدا کرده (مثلاً : تب مالت، تب متناوب مدیترانه ای، تب کوه های گیب رالتار، تب روستای کانستان تینوپل، تب کرت). با این حال متداول ترین عبارت مورد استفاده بروسلوز است.

فیزیولوژی و ساختار

گونه ها به وسیله میزبان، مخزن، مشخصات رشد، فعالیت بیوشیمیایی و هم چنین ترکیبات اسیدهای چرب موجود در دیواره سلولی شان تشخیص داده می شوند. بروسلا کوکوباسیل های گرم منفی کوچک (1.5µm تا 0.5×0.6)، فاقد حرکت و نیز فاقد کپسول می باشد. روی محیط کشت به آهستگی رشد می کند. شدیداً هوازی بوده و بعضی سویه ها برای رشد نیاز به CO_2 به صورت مکمل دارند و کربوهیدرات را نمی توانند تخمیر کنند. سویه های جدا شده از انسان کاتالاز و اکسیداز مثبت هستند. توانایی احیاء نیترات را دارند و دارای فعالیت اوره آز مختلف هستند. بروسلا آبورتوس و بروسلاملی تنسیس دارای دو آنتی ژن سطحی مشترک می باشند: آنتی ژن های A و M ، بروسلا آبورتوس دارای میزان زیادی از آنتی ژن A می باشد و بروسلاملی تنسیس دارای غلظت بالایی از آنتی ژن M می باشد. بروسلا کنیس از نظر آنتی ژنتیکی نامشخص است و از این رو توسط روش های سرولوژیک که برای شناختن دیگر گونه های پاتوژن استفاده می شود شناخته نمی شود. کلونی به صورت صاف (

هموژن و شفاف) یا خشن (گرانولار یا چسبناک) و به وسیله آنتی ژن O لیپوپلی ساکارید دیواره سلولی مشخص می شوند. آنتی سرم ها از یک فرم (صاف) با فرم دیگر (خشن) واکنش متقاطع دارند. گونه های بروسلا وابسته به آنتی ژن های A و M می باشند که در زنجیرهٔ پلی ساکاریدی Lps O صاف قرار دارد.

کادر ۱-۱۳ ارگانیسم های مهم	
ارگانیسم ها	**تاریخچه پیدایش**
بروسلا Brucella	به نام کاشف آن سر دیوید بروس اولین کسی که این ارگانیسم را به عنوان عامل تب مواج شناخت.
بروسلا آبورتوس B.abortus بروسلا ملی تنسیس B.melitensis	آبورتوس به معنای سقط (این ارگانیسم مسئول سقط در حیوانات آلوده است). ملی تنسیس، انتقال یافته از جزیره مالت فعلی که اولین بار توسط بروس تشخیص داده شد.
بروسلا سوئیس B.suis	سوئیس، در خوک ها (پاتوژن خوک)
بروسلا کانیس B. canis	کانیس، در سگ ها (پاتوژن سگ)
فرانسیسلا Francisella	به نام میکروبیولوژیست امریکایی به نام ادوارد فرانسیس کسی که برای اولین بار تولارمی را توصیف نمود. تولارنسیس یعنی انتقال یافته از کشور تولار
فرانسیسلا تولارنسیس (تیپA) F.tularensis (typeA)	اشاره به مکان اولین جداسازی
فرانسیسلا تولارنسیس هولارکتیکا (تیپ B) F.tularensis holarctica (type B)	جایی که برای اولین بار بیماری شرح داده شد.
فرانسیسلا تولارنسیس زیرگونه مدیا آسیاتیکا F.tularensis spp.media asiatica	جدا شده از آسیای میانه
فرانسیسلا تولارنسیس زیرگونه نووی سی دا F.tularensis spp. Novisida	نوویس یعنی جدید، سیدا یعنی کشنده، (کشنده جدید)
فرانسیسلا فیلومیراگیا F.philomiragia	اشاره به جداشدن از آب های راکد حاوی لجن

کادر۲-۱۳ خلاصه ای از عفونت های بروسلا	
فیزیولوژی و ساختار کوکوباسیل های گرم مثبت منفی بسیار کوچک، (0.5 ×0.6 1.5 m) غیر تخمیری، هوازی مطلق،نیاز به محیط های اختصاصی و دوره انکوباسیون طولانی برای رشد در محیط کشت **ویرولانس** پاتوژن داخل سلولی که در برابر مرگ سرمی و فاگوسیتی مقاوم است. کلونی صاف در ارتباط با ویرولانس باکتری است. **اپیدمیوژی** مخازن انسانی بز و گوسفند (بروسلا ملی تنسیس)، گاومیش (بروسلا آبورتوس)، خوک، گوزن امریکایی و گوزن شمالی (بروسلا سوئیس)، سگ، روباه و کایوت (بروسلا کنیس) بافت عفونی غنی از اریتریتول (سینه، جفت، اپیدیدیم، رحم) انتشار جهانی دارد به خصوص در آمریکای لاتین، آفریقا، نواحی مدیترانه و خاور میانه و شرق آسیا، اگرچه واکسیناسیون دام ها در ایالات متحده تحت کنترل در آمده است. اکثر بیماری گزارش شده در ایالات متحده به خصوص در کالیفرنیا و تگزاس دیده می شود. رویداد فصلی خاصی ندارد. افراد در معرض خطر بیماری کسانی هستند که در تماس فرآورده های غیرپاستوریزه و حیوانات آلوده و کارگران آزمایشگاه هستند.	**بیماری ها** بروسلوز **تشخیص** میکروسکوپ غیر حساس است. کشت (خون و مغز استخوان و بافت آلوده) اختصاصی و حساس است اما نیاز به انکوباسیون طولانی مدت دارد. (حداقل ۳ روز تا ۳ هفته) سرولوژی برای اثبات تشخیص بالینی به کار می رود. افزایش چهار برابری در تیتر یا بیشتر، برای ماه ها و سال ها تیتر بالا مانده، واکنش متقاطع با سایر باکتری ها **درمان، پیشگیری و کنترل** درمان به مدت ۳ تا ۶ هفته با داکسی سیکلین همراه با ریفامین برای بالغین(برای سوش ملی تنسیس ۱۲ هفته) غیر باردار، تری متوپریم- سولفامتوکسازول و سفالوسپورین زنان باردار، برای اطفال کمتر از ۸ سال تری متوپریم- سولفامتوکسازول به همراه ریفامپین توصیه می شود بیماری انسان از طریق ریشه کن کردن بیماری در مخزن حیوان یا از طریق واکسیناسیون و بیماریابی در حیوانات کنترل می شود. پاستوریزاسیون فرآورده های شیر، استفاده از روش های مصون در آزمایشگاه های بالینی در هنگام کار با این ارگانیزم بیماری را کنترل می کند.

بیماری زایی و ایمنی

بروسلا، توکسین قابل شناسایی تولید نمی کند و نسبت به سایر توکسین های تولیدی توسط باسیل های گرم منفی سمیت کمتری دارد. تغییر از استرین های صاف به خشن باعث کاهش ویرولانس می شود در نتیجه زنجیره O از Lps صاف مارکر مهمی در بیماری زایی می باشد.

بروسلا انگل درون سلولی سیستم رتیکلواندوتلیال می باشد. پس از تماس با باکتری ارگانیسم توسط ماکروفاژها و مونوسیت ها فاگوسیت می شود. در شرایط اسیدی فاگولیزوزوم ژن های ضروری ویرولانس در اپرون virB تحریک شده و باعث تنظیم همانندسازی درون سلولی شده و سپس به طحال، کبد، مغز استخوان، غدد لنفاوی و کلیه حمل می شوند. در این ارگان ها تشکیل گرانولوم داده و تغییرات مخرب بافت و نیز بافت های دیگر بیماران رخ می دهد.

اپیدمیولوژی

عفونت های بروسلائی در تمام جهان گسترش دارد به طوری که سالیانه بیشتر از ۵۰۰۰۰۰ مورد گزارش مستند وجود دارد. شیوع بروسلوز در ایران در سال ۱۳۸۷ بیشترین بروز این بیماری در استان های کردستان و آذربایجان حدود ۸۸ تا ۱۱۰ در صد هزار مورد، بعد در استان های مرکزی، همدان و خراسان رضوی ۶۶ تا ۱۰۰ در صد هزار و کرمان، کردستان، فارس، کرمانشاه، آذربایجان غربی و زنجان ۲۲ تا ۴۳ در صد هزار مورد دیده شده است. به علت این که مخازن حیوانی به خوبی در ایالات متحده کنترل شده است بیماری در این کشور اندک است. از این رو شیوع بیماری در ایالت متحده بسیار کمتر و تقریباً حدود یک مورد در ۳ میلیون نفر می باشد.

بروسلا سبب بیماری ملایم یا فاقد علامت در میزبان طبیعی می گردد: بروسلا آبورتوس در گاو، بروسلا ملی تنسیس در بزها و گوسفندان، بروسلا سوئیس در خوک، بروسلا کنیس در سگ، روباه و کویوت ها[1] ایجاد عفونت می کند (کادر ....). ارگانیسم تمایل به ایجاد عفونت در ارگان های غنی از اریتریتول دارد. (اریتریتول قندی است که توسط بسیاری از سویه های بروسلا به گلوکز تبدیل می شود). بافت های حیوانی (اما نه بافت های انسانی) شامل پستان، رحم، جفت و اپیدیدیم غنی از اریتریتول می باشند از این رو ارگانیسم ها در این بافت ها جایگزین شده (در بافت های مخازن غیر انسانی) و می تواند سبب نازایی، سقط جنین و ایجاد ناقلین بدون علامت گردد. بروسلا به مقدار زیاد در شیر، ادرار، ترشحات زایمان وجود دارد.

بیماری انسانی در ایالات متحده در نتیجه مصرف شیر آلوده غیر پاستوریزه و دیگر فرآورده های لبنی حاصل می شود. بروسلوزیس در انسان می تواند به وسیله تماس مستقیم با ارگانیسم (در معرض قرار گرفتن در آزمایشگاه) یا خوردن (مصرف مواد غذایی آلوده) یا تنفس کسب شود. در سلاح های بیولوژیکی از بروسلا استفاده می شود که احتمال در معرض قرار گرفتن با ارگانیسم از طریق تنفس وجود دارد.

بیماری بالینی

طیف بیماری بروسلوز بستگی به ارگانیسم ایجادکننده عفونت دارد. بروسلا آبورتوس و بروسلا کنیس بیماری ملایمی بدون گرفتاری چرکی ایجاد می کنند. برعکس، بروسلا سوئیس سبب تشکیل زخم های مخرب گشته و دوره طولانی را دارا می باشد. بروسلا ملی تنسیس متداول ترین عامل ایجادکننده بروسلوز می باشد. هم چنین سبب بیماری شدید با شیوع بالا می شود زیرا ارگانیسم ها می توانند در سلول های فاگوسیتیک زنده مانده و به میزان زیادی تکثیر پیدا نمایند.

تقریباً در نیمی از بیماران عفونی با بروسلا بیماری به شکل حاد گسترش می یابد و اولین نشانه ها در بیشتر از دو ماه پس از برخورد ظاهر می گردند. نشانه های آغازین مشخص نبوده و همراه با بی حالی، لرز، عرق، خستگی، ضعف، میالژی، کاهش وزن، درد مفاصل و سرفه بدون خلط است. تقریباً همه بیماران دارای تب بوده و این تب در بیماران درمان نشده به صورت متناوب می باشد از این رو به نام تب نوبه ای نامیده می شود. بیماران دارای بیماری پیشرفته دارای علائم گوارشی (۷۰ درصد بیماران)، ضایعات استخوانی یا تظاهرات مفصلی (۲۰ تا ۶۰ درصد) و علائم دستگاه تنفسی (۲۵ درصدی) و علائم جلدی، عصبی یا تظاهرات قلبی عروقی کمتر شایع می باشند و عفونت های مزمن هم چنین می تواند در بیماران کامل درمان شده گسترش پیدا کند.

1- Coyotes

کادر ۳-۱۳خلاصه ای از علایم بالینی
بروسلا **بروسلوزیس:** علائم اولیه غیر اختصاصی مثل خستگی، لرز، تعریق، کسالت، درد عضلانی، کاهش وزن، آرترالژی و تب می تواند متناوب باشد (تب مواج)، می تواند به سمت درگیری سیستمیک پیشرفت کند. (مجاری گوارشی، استخوان ها یا مفاصل، مجاری تنفسی، ارگان های دیگر) **بروسلا ملی تنسیس:** بیماری شدید شایع **بروسلا آبورتوس:** بیماری خفیف شایع **بروسلا سوئیس:** بیماری مزمن، چرکی و مخرب **بروسلا کانیس:** بیماری خفیف با درگیری های چرکی **فرانسیسلا** **اولسروگلاندولار تولارمی:** پاپول دردناک در محل تلقیح که به سمت زخمی شدن پیش می رود؛ لنفادنوپاتی موضعی **اکولوگلاندولار تولارمی:** تلقیح ثانویه به داخل چشم (مالیدن چشم با انگشتان آلوده) کونژنکتیویت دردناک که همراه لنفادنوپاتی موضعی می باشد. **پنومونیک تولارمی:** پنومونی با علائم سپسیس که بلافاصله بعد از تماس با آئروسل های آلوده شروع می شود؛ مرگ و میر بالا مگر این که سریعاً تشخیص داده شود و درمان گردد.

تشخیص آزمایشگاهی

جمع آوری نمونه

برای انجام تست های سرولوژیک و کشت چندین نمونه خون باید جمع آوری شود. کشت مغز استخوان و بافت عفونی می تواند مفید باشد.

میکروسکوپی

ارگانیسم های بروسلا در هنگام استفاده از تکنیک های متداول به آسانی رنگ می گیرد. اما به علت درون سلولی بودن و اندازه کوچک آنها شناسایی آنها را در نمونه های کلینیکی مشکل می سازد.

کشت

ارگانیسم های بروسلا در هنگام جداسازی اولیه به آهستگی رشد می کنند. آنها روی بیشتر محیط های آگار رشد می‌نمایند. از این رو نیاز به انکوباسیون به مدت ۳ روز یا بیشتر(۳ هفته) می باشد. کشت های خون برای مدت ۲ هفته قبل از این که منفی در نظر گرفته شوند نیاز به انکوباسیون دارند.

تشخیص

تشخیص اولیه بروسلا بر پایه میکروسکوپی و مورفولوژی کلونی ها، واکنش مثبت اکسیداز و واکنش با آنتی بادی های نشاندار شده علیه بروسلا آبورتوس، بروسلا ملی تنسیس می باشد. بروسلا ملی تنسیس و بروسلا آبورتوس و بروسلا سوئیس با آنتی سرم های تهیه شده بر ضد بروسلا آبورتوس یا ملی تنسیس (بیان کننده رابطه نزدیک میان گونه هاست) واکنش می دهند. در

مقابل بروسلاکنیس با این آنتی سرم ها واکنش نمی دهند. شناسایی در سطح ژنی با استفاده از سکانس ریبوزومی 16 s r RNA است.

سرولوژی

بروسلوز تحت بالینی و بسیاری از موارد بیماری های حاد و مزمن به وسیله پاسخ آنتی بادی خاص در بیماران مبتلا مشخص می شوند. آنتی بادی تقریباً در همه بیماران مشخص می شوند. در آغاز پاسخ IgM مشاهده می شود. سپس هر دو آنتی بادی IgA و IgG تولید می شوند. آنتی بادی ها برای ماه ها و سال ها ماندگار هستند. از این رو برای تشخیص سرولوژیک بیماری های شایع نیاز به افزایش قابل ملاحظه در تیتر آنتی بادی می باشد. اگر افزایش چهار برابر در تیتر بیشتر یا مساوی 1:160 مشاهده شود تشخیص بیماری با قطعیت صورت می گیرد. تیترهای بالای آنتی بادی (1:160 یا بیشتر) در ۵ تا ۱۰ درصد جمعیتی که در مناطق آندمیک زندگی می کنند قابل توجه می باشد. از این رو تست های سرولوژیک باید برای تثبیت تشخیص کلینیکی بروسلوز استفاده شود و مبنای اصلی تشخیص بیماری قرار نگیرد. آنتی ژنی که در تست آگلوتیناسیون بروسلا استفاده می شود (SAT) از بروسلا آبورتوس است. آنتی بادی علیه بروسلا ملی تنسیس یا بروسلا سوئیس با این آنتی ژن واکنش متقاطع دارد. در حالی که هیچ گونه واکنش متقاطعی با بروسلا کنیس نشان نمی دهد. از آنتی ژن خاص بروسلا کنیس باید در تشخیص عفونت های ناشی از این ارگانیسم استفاده گردد. آنتی بادی علیه دیگر جنس ها نیز با آنتی ژن بروسلا آبورتوس واکنش متقاطع دارند.

درمان، پیشگیری و کنترل

تتراسایکلین با داکسی سایکلین و استرپتومایسین علیه بیشتر سویه های بروسلا فعال هستند با این حال بعلت باکتریواستاتیک بودن پس از درمان موفقیت آمیز عود بیماری وجود دارد. ترکیبی از داکسی سایکلین با ریفامپین مؤثر بوده و میزان عود بیماری کمتر است. از آنجایی که تتراسایکلین ها برای بچه ها و نوزادان توکسیک هستند به جای تتراسایکلین باید از تری متوپریم- سولفامتوکسازول و سفالوسپورین در زنان باردار و تری متوپریم- سولفامتوکسازول و ریفامپین در بچه های کوچک تر از ۸ سال استفاده نمود. درمان باید برای مدت ۶ هفته یا بیشتر ادامه داشته باشد تا موفقیت آمیز باشد. عود بیماری به علت درمان ناکافی و گسترش مقاومت آنتی بیوتیکی می باشد. فلوروکینولون ها، ماکرولیدها، پنی سیلین و سفالوسپورین ها غیر مؤثر بوده یا فعالیت غیرقابل پیش بینی دارند. کنترل بروسلوز انسانی در ایالات متحده از طریق کنترل بیماری در حیوانات اهلی امکان پذیر است که نیاز به تشخیص به وسیله تست سرولوژیک، حذف گله های آلوده و انجام واکسیناسیون دارد (استرین خشن از سویه RB51 بروسلا آبورتوس). خودداری از مصرف فرآورده های شیر غیر پاستوریزه، اجرای روش مناسب در آزمایشگاه های کلینیکی و پوشیدن لباس های محافظت کننده توسط کارگران از روش های جلوگیری از بروسلوز می باشد.

از واکسن زنده ضعیف شده بروسلا آبورتوس و بروسلا ملی تنسیس به طور موفقیت آمیز در جلوگیری از عفونت در گله های حیوانی استفاده می شود. علیه بروسلا کنیس و بروسلا سوئیس واکسن تهیه نشده است و از واکسن های موجود برای انسان نمی توان استفاده نمود زیرا سبب ایجاد بیماری علامت دار می گردند. نبود واکسن انسانی مؤثر خود معضلی می باشد زیرا از بروسلا (هم چنین بوردتلا و فرانسیسلا) به عنوان عامل بیوتروریسم استفاده می گردد.

فرانسیسلا تولارنسیس

جنس فرانسیسلا شامل ۲ گونه است: فرانسیسلا تولارنسیس و فرانسیسلا فیلومیراگیا[۲] . فرانسیسلا تولارنسیس عامل ایجاد کننده تولارمی (تب گلاندولار، تب خرگوش، تب کنه ای و تب پشه ای گوزن) در حیوانات و انسان ها است. فرانسیسلا تولارنسیس به ۴ گونه زیر تقسیم می شود (جدول۱-۱۳)، زیرگونه تولار (تیپA) در امریکا بسیار مهم است و زیرگونه هولارتیکا در اروپا و آسیا اهمیت دارد. فرانسیسلا تولارنسیس زیر گونه تولارنسیس از اعضای ویرولانت مهم در این جنس است. زیرگونه مدیا آسیاتیکا و زیرگونه نوویسیدا ندرتاً در انسان بیماری داده و فرانسیسلا فیلومیراگیا شایع نیست و به عنوان

2- Francisella philomiragia

پاتوژن فرصت طلب در افرادی که در معرض آب شور هستند مطرح است و تمایل ذاتی به افراد با نقص ایمنی (بیماری های گرانولوماتوز مزمن، میلوپرولیفراتیو) دارد.

بیماری زایی و ایمنی

فرانسیسلا تولارنسیس انگل درون سلولی است که می تواند برای مدت طولانی در ماکروفاژهای سیستم رتیکلواندوتلیال زنده بماند زیرا ارگانیسم ادغام فاگوزوم با لیزوزوم را مهار می کند. سویه های پاتوژن دارای کپسول پلی ساکاریدی ضد فاگوسیتیک هستند و عدم وجود کپسول همراه با کاهش ویرولانس می باشد. کپسول باعث محافظت باکتری از مرگ به واسطه کمپلمان در طی فاز باکتریمی در بیماری می شود. مانند همه باسیل های گرم منفی، این ارگانیسم دارای اندوتوکسین می باشد اما نسبت به اندوتوکسین دیگر باسیل های گرم منفی دارای قدرت نسبتاً کمتری است.

پاسخ ایمنی ذاتی با تولید اینترفرون گاما و فاکتور نکروز دهنده تومور (TNF) برای کنترل تکثیر باکتری در ماکروفاژ در مراحل اولیه بیماری همراه است. پاسخ اختصاصی سلول های T برای فعال شدن ماکروفاژ برای مرگ داخل سلولی در مراحل انتهایی بیماری لازم است. ایمنی هومورال اهمیت کمتری برای حذف این پاتوژن داخل سلولی دارد.

اپیدمیولوژی

اگرچه فرانسیسلا تولارنسیس دارای گسترش جهانی است گزارش های بیماری گاهی اوقات محدود می باشد. ارگانیسم در بسیاری از پستانداران جهان، حیوانات اهلی، پرندگان، ماهی ها و بند پایان خونخوار و هم چنین در آب های آلوده پیدا می شود. تولارمی در انسان بیشتر در نتیجه گزش کنه آلوده (ایگزودس، درماسنتور، آمبیلوما) و یا تماس با حیوانات آلوده (مثلاً خرگوش) به وجود می آید. بیماری هم چنین در نتیجه مصرف گوشت آلوده یا از طریق تنفس آئروسل های عفونی (بیشتر در آزمایشگاه ها یا پانسمان حیوانات آلوده) کسب می شود. برای عفونت در هنگام تماس یا گزش بند پا یا آلودگی پوست به میزان کمی حدود ۱۰ ارگانیسم ، در هنگام تنفس۵۰ ارگانیسم و از طریق گوارش $۱۰^{۸}$ ارگانیسم نیاز است.

گزارش شیوع بیماری اندک است. بیشتر عفونت ها در طول تابستان (وقتی که تماس با کنه های آلوده در بالاترین حد است) و در زمستان (هنگامی که شکارچیان با خرگوش های آلوده تماس دارند) اتفاق می افتد. شیوع بیماری هنگامی که زمستان نسبتاً گرم به دنبال تابستان مرطوب می آید و جمعیت کنه ها افزایش می یابد، بالا می رود. افراد در معرض خطر شامل شکارچیان، کسانی که با کنه ها تماس دارند و پرسنل آزمایشگاه می باشند. در نواحی که ارگانیسم اندمیک است گفته می شود خرگوش در حال حرکت که توسط شکارچی زخمی می شود یا به وسیله حیوان دیگری خراش داده شود می تواند آلوده کننده باشد.

بیماری های کلینیکی

نشانه های تولارمی به طور ناگهانی پس از ۳ تا ۵ روز دوره کمون ظاهر می شود و شامل تب، لرز، بی حالی و خستگی می باشد، بیماری به چندین شکل مختلف بر اساس تظاهر کلینیکی تقسیم بندی می شود: اولسرو گلاندولار (زخم جلدی و تورم غدد لنفاوی)، اکولو گلاندولار (درگیری چشم و تورم غدد لنفاوی سر و گردن)، تیفوئیدی (علایم سیستمیک و سپسیس)، اروفارنژیال و معدی – روده ای که بعد از خوردن فرانسیسلا تولارنسیس ایجاد می شود. پنومونی (علایم ریوی) و ... .

تولارمی اولسروگلاندولار بیشتر تظاهر پیدا می کند. یک زخم پوستی که با پاپول دردناک در ناحیه ای از غدد لنفوئیدی بزرگ شروع شده و در جایگاه گزش کنه و یا تلقیح مستقیم ارگانیسم به پوست (مثل ورود تصادفی ارگانیسم در آزمایشگاه به فرد) گسترش می یابد. پاپول سپس به اولسر تبدیل شده و دارای مرکز نکروتیک و لبه برآمده می باشد. لنفادنوپاتی موضعی و باکتریمی نیز به صورت تیپیک مشاهده می گردد.

تولارمی اوکولوگلاندولار (شکل۱-۱۳) فرم اختصاصی بیماری است و در نتیجه آلودگی مستقیم چشم (به وسیله انگشتان آلوده یا از طریق تماس با آب یا آئروسل ها) ایجاد می شود. بیماران مبتلا دارای کنژنکتیویت دردناک و لنفادنوپاتی ناحیه ای می باشد. بیماران مبتلا به فرم گلاندولار در آغاز دارای آدنوپاتی دردناک بدون اولسر لایه های بالایی می باشد.

تولارمی تیفوئیدی بیماری سیستمیک است که به وسیله سپسیس همراه با درگیری چند ارگان مشخص می شود. تشخیص بیماری مشکل و همراه با مرگ و میر بالایی می باشد.
تولارمی اوروفارنژیال و معدی – روده ای در نتیجه مصرف آب یا گوشت آلوده حاصل می شود. تولارمی پنومونی (شکل۳-۱۳) در نتیجه تنفس آئروسل های عفونی حاصل شده و همراه با مرگ و میر بالایی است مگر این که از کشت خون سریعاً به دست آید (به طور معمول از کشت تنفسی به دست نمی آید). از فرانسیسلا تولارنسیس می توان در سلاح های بیولوژیکی استفاده کرد.

شکل۱-۱۳بیمار با اکولوگلاندولار تولارمی

تشخیص آزمایشگاهی

جمع آوری نمونه

جمع آوری و آماده سازی نمونه ها برای جداسازی فرانسیسلا تولارنسیس برای پزشکان و کارکنان آزمایشگاه بسیارخطرناک است. ارگانیسم می تواند از پوست سالم و غشاهای مخاطی در هنگام جمع آوری نمونه عبور کند یا اگر آئروسل وجود داشته باشد می توانند استنشاق شوند. اگر چه تولارمی اندک است ولی به طور شایع از عفونت های اکتسابی آزمایشگاهی گزارش می شود. هنگام جمع آوری نمونه ها باید دستکش پوشیده شود (مثلاً آسپیراسیون از یک اولسر یا غده لنفاوی) و همه مراحل آماده سازی نمونه باید در زیر هود انجام شود.

میکروسکوپی

شناخت فرانسیسلا تولارنسیس در رنگ آمیزی گرم نمونه های آسپیره شده از غدد لنفاوی یا اولسرها تقریباً همیشه ناموفق است زیرا ارگانیسم فوق العاده کوچک و کم رنگ است (شکل۲-۱۳). شیوه حساس و اختصاصی رنگ آمیزی مستقیم نمونه کلینیکی با فلورسنت آنتی بادی مستقیم ارگانیسم می باشد در حالی که بیشتر آزمایشگاه های کلینیکی نمی توانند این تست را انجام دهند.

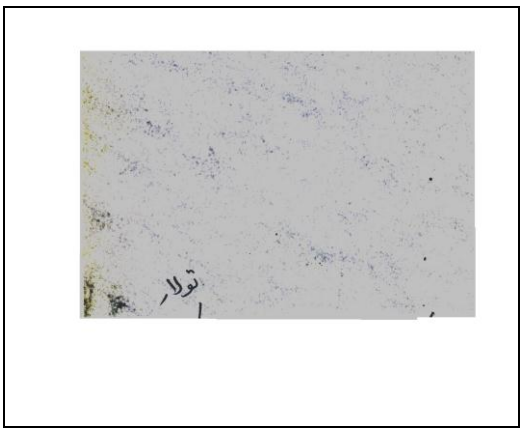
روش های مولکولی

PCR در حال گسترش است و با توجه به استفاده از این ارگانیسم در حملات بیوتروریسمی تست های تشخیصی برای این ارگانیسم باید کامل شود.

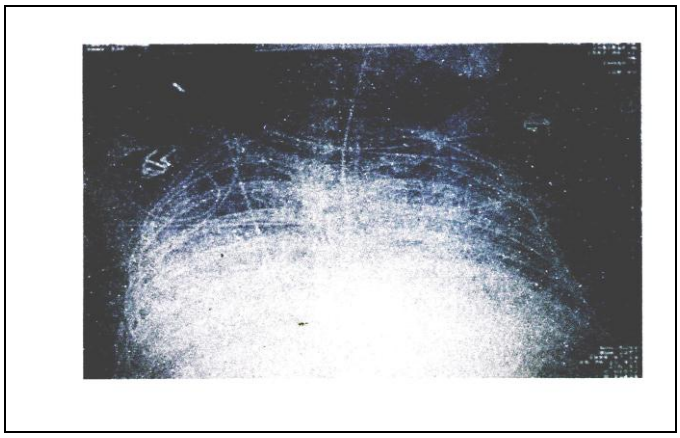
فرانسیسلا تولارنسیس را روی محیط های آزمایشگاهی معمولی نمی توان جدا ساخت زیرا ارگانیسم به مواد دارای سولفیدریل(مانند سیستئین) نیازدارد. فرانسیسلا تولارنسیس می تواند روی پلیت های آگار شکلاتی دارای عصاره مخمر- بافر- شارکول (BCYE) که در بیشتر آزمایشگاه ها استفاده می شود رشد کند (سیستئین به عنوان مکمل اضافه می شود) و گاهی اوقات می تواند روی محیط آگار خوندار نیز رشد کند. اگر مشکوک به عفونت ناشی از فرانسیسلا تولارنسیس هستیم آزمایشگاه باید توجه کافی داشته باشد، چرا که فرانسیسلا تولارنسیس به آهستگی رشد می کند و اگر کشت به مدت طولانی انکوبه نشود ممکن است از آن چشم پوشی شود. کشت های خون به طور عمومی از نظر ارگانیسم منفی بوده مگر این که کشت ها برای مدت یک هفته یا بیشتر انکوبه شوند. آسپیراسیون غدد لنفاوی یا سینوس ها اگر کشت ها برای مدت بیشتر از ۳ روز انکوبه شوند معمولاً مثبت هستند.

شناسایی

تشخیص ابتدایی فرانسیسلا تولارنسیس بر پایه رشد آهسته کوکوباسیل های گرم منفی بسیار کوچک می باشد. شناسایی با مشخص کردن واکنش باکتری با آنتی سرم اختصاصی قطعی می شود (یعنی آگلوتیناسیون ارگانیسم با آنتی بادی های ضد فرانسیسلا). تست های بیوشمیایی مفید نیستند.



شکل ۲-۱۳ رنگ آمیزی گرم از فرانسیسلا تولارنسیس جدا شده از کشت، توجه کنید کوکوباسیل ها بسیار کوچک هستند.



شکل۳- ۱۳ رادیوگرافی بیمار با تولارمی ریه

سرولوژی

تولارمی در بیشتر بیماران با مشاهده افزایش چهار برابر یا بیشتر در تیتر آنتی بادی در مدت بیماری با تیتر ۱:۱۶۰ یا بالاتر تشخیص داده می شود. آنتی بادی ها (شامل IgG ، IgM و IgA) می توانند برای سال ها پایدار باقی بمانند و افتراق بین بیماری گذشته و حال را مشکل می سازند. آنتی بادی های ایجاد شده علیه بروسلا می تواند با فرانسیسلا واکنش متقاطع داشته باشد. بنابراین تشخیص تولارمی نباید تنها بر پایه تست های سرولوژیک انجام شود. محلول هایی که اخیراً در دسترس است با زیرگونه تولارنسیس و هولا رکتیکا واکنش می دهد ولی با سایر زیر گونه ها یا فرانسیسلا فیلومیراگیا واکنش ندارد.

درمان، پیشگیری و کنترل

استرپتومایسین آنتی بیوتیک انتخابی برای همه اشکال تولارمی می باشد، ولی این آنتی بیوتیک خاصیت سمی بالایی دارد. جنتامایسین داروی جایگزین قابل قبولی است. فلوروکوینولون ها (مثل سیپروفلوکساسین) فعالیت ضد باکتریایی خوبی در invitro و در موش آزمایشگاهی دارند. داکسی سایکلین اثر باکتریوسیدی در موش دارد. سویه های فرانسیسلا تولارنسیس تولید بتالاکتاماز می کنند که بعضی از سفالوسپورین ها و پنی سیلین ها را غیر فعال می سازد. اگر بیماران کامل درمان شوند میزان مرگ و میر کمتر از ۱ درصد است.

برای جلوگیری از بیماری، افراد باید از مخازن و حاملان عفونت دور باشند (مثلاً خرگوش ها، کنه ها و گزش حشرات). حداقل مردم نباید به خرگوش های بیمار دست بزنند و هنگام تیمار کردن حیوانات از دستکش استفاده نمایند. به علت این که ارگانیسم در مدفوع بند پایان (نه در بزاق) وجود دارد کنه باید برای مدت طولانی قبل از انتقال عفونت تغذیه کند در نتیجه برداشت سریع کنه می تواند مانع از عفونت شود. پوشیدن لباس های محافظ و استفاده از حشره کش ها خطر تماس با کنه را کاهش می دهد. افرادی که در معرض خطر هستند (یعنی در معرض ذرات ائروسل آلوده هستند) باید با آنتی بیوتیک های پروفیلاکتیک درمان شوند. واکسن های زنده ضعیف شده د رجلوگیری از بیماری کاملاً مؤثر نمی باشند اما می توانند خطر بیماری را کاهش دهند. از این واکسنها در افراد در معرض خطر بالا استفاده می شود. در واکسن های غیر فعال، تحریک ایمنی سلولی محافظت کننده ای انجام نمی شود.

خلاصه

خلاصه ی بروسلا	
فیزیولوژی و ساختار کوکوباسیل های گرم مثبت منفی بسیار کوچک، غیر تخمیری، هوازی مطلق، نیاز به محیط های اختصاصی و دوره انکوباسیون طولانی برای رشد در محیط کشت ویرولانس پاتوژن داخل سلولی که در برابر مرگ سرمی و فاگوسیتی مقاوم است. کلونی صاف در ارتباط با ویرولانس باکتری است. اپیدمیوژی مخازن انسانی بز و گوسفند (بروسلا ملی تنسیس)، گاومیش (بروسلا آبورتوس)، خوک، گوزن امریکایی و گوزن شمالی (بروسلا سوئیس)، سگ، روباه و کایوت (بروسلا کنیس)	بیماری ها بروسلوز (جدول ۲-۱۳) تشخیص میکروسکوپ غیر حساس است. کشت (خون و مغز استخوان و بافت آلوده) اختصاصی و حساس است اما نیاز به انکوباسیون طولانی مدت دارد. (حداقل ۳ روز تا ۳ هفته) سرولوژی برای اثبات تشخیص بالینی به کار می رود. افزایش چهار برابری در تیتر یا بیشتر، برای ماه ها و سال ها تیتر بالا مانده، واکنش متقاطع با سایر باکتری ها درمان، پیشگیری و کنترل درمان به مدت ۳ تا ۶ هفته با داکسی سیکلین همراه با

بافت عفونی غنی از اریتریتول (سینه، جفت، اپیدیدیم، رحم) انتشار جهانی دارد به خصوص در آمریکای لاتین، آفریقا، نواحی مدیترانه و خاورمیانه و شرق آسیا. رویداد فصلی خاصی ندارد. افراد در معرض خطر بیماری کسانی هستند که در تماس فرآورده های غیرپاستوریزه و حیوانات آلوده و کارگران آزمایشگاه هستند.	ریفامپین برای بالغین غیر باردار و تری متوپریم-سولفامتوکسازول برای اطفال کمتر از ۸ سال یا زنان باردار توصیه می شود. بیماری انسان از طریق ریشه کن کردن بیماری در مخزن حیوان یا از طریق واکسیناسیون و پالایش سرولوژیک حیوانات کنترل می شود. پاستوریزاسیون فرآورده های شیر، استفاده از روش های مصون در آزمایشگاه های بالینی در هنگام کار با این ارگانیزم بیماری را کنترل می کند.

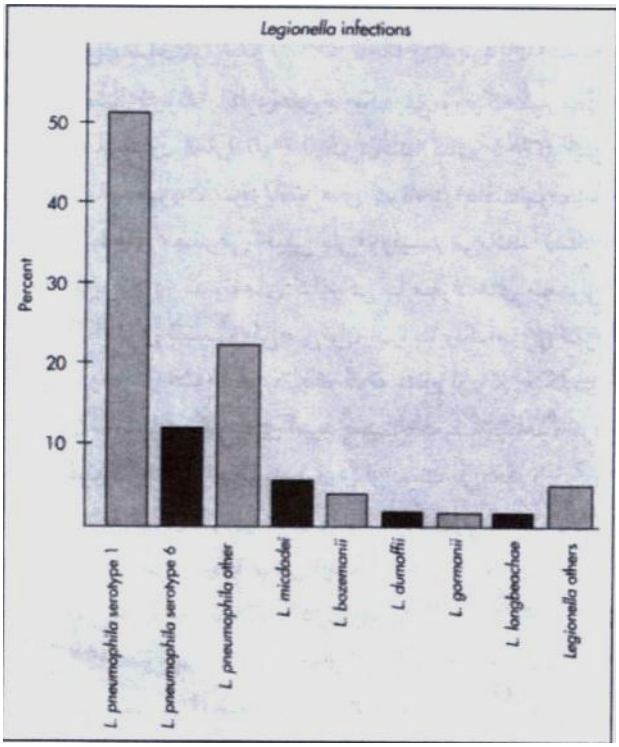
خلاصه ی فرانسیسلا تولارنسیس	
فیزیولوژی و ساختار کوکوباسیل های گرم منفی بسیار کوچک، هوازی مطلق، غیر تخمیری نیاز به محیط های اختصاصی برای رشد درمحیط کشت دارد. **ویرولانس** کپسول ضدفاگوسیتوز پاتوژن داخل سلولی که در برابر کشندگی سرم و فاگوسیتوز مقاوم است. **اپیدمیولوژی** پستانداران وحشی، حیوانات اهلی، پرندگان، ماهی ها، بندپایان خونخوار مخزن بیماری هستند. خرگوش ها، کنه ها از شایع ترین میزبان ها هستند. انسان میزبان تصادفی است. انتشار جهانی دارد. دوز عفونی اندک است خصوصاً هنگام نیش زدن بندپا از طریق خراش پوست، استنشاق و از طریق بلع باید تعداد زیادی ارگانیسم وارد بدن شود تا عفونت زا باشد. **بیماری** تعیین علایم بالینی و پیش آگهی، از طریق بررسی عفونت میسر می گردد که عبارتند از: اولسر گلاندولار، تیفوئیدی، اوروفارنژال، معدی – روده ای و پنومونی	**تشخیص** روش میکروسکوپی غیر حساس است. PCRبر اساس اسید نوکلئیک تحت بررسی است. کشت بر روی محیط های غنی شده مانند شکلات آگار، BCYE آگار (غنی شده با سیستئین) چنانچه مدت انکوباسیون طولانی باشد، حساس و اختصاصی است. سرولوژی برای اثبات تشخیص بالینی می تواند مورد استفاده قرار گیرد. افزایش ۴ برابر یا بیشتر در تیتر آنتی بادی، تیتر بالا برای سال ها تا ماه ها می ماند، واکنش متقاطع با بروسلا دارد. **درمان، پیشگیری و کنترل** استرپتومایسین آنتی بیوتیک انتخابی است که همراه جنتامایسین استفاده می شود. پنی سیلین ها و برخی سفالوسپورین ها کمتر کارایی دارند. بیماری با اجتناب از تماس با مخازن و ناقلین عفونت قابل پیشگیری است. پوشیدن لباس و دستکش محافظت کننده است. واکسن زنده ضعیف شده در دسترس است اما به ندرت در انسان استفاده می شود.

لژیونلا (*Legionella*)

در تابستان۱۹۷۶ توجه عمومی روی پنومونی شدیدی متمرکز شد که عامل مرگ و میر در بین لژیون‌های آمریکایی در فیلادلفیا بود. پس از ماه‌ها بررسی گسترده، باسیل گرم منفی ناشناخته‌ای یافت شد که لژیونلاپنوموفیلا(*Legionella pneumophila*) نام گرفت. وجود ارگانیسم قبلاً ناشناخته بود چرا که با رنگ‌های معمول به طور ضعیف رنگ می‌گرفت و قابل رشد روی محیط های آزمایشگاهی نبود. علی‌رغم مشکلات اولیه برای جداسازی، این باکتری اکنون به عنوان یک ساپروفیت آبزی شناخته شده است که ممکن است در همه جا یافت شود.

لژیونلاسیه (Legionellaceae)

مطالعات تاکسونومیک نشان داده است که خانواده لژیونلاسیه شامل یک جنس لژیونلا با ۴۸ گونه و بیش از ۷۰ سروگروه می‌باشد. تقریباً نیمی از این گونه‌ها و سروگروه ها منجر به بیماری‌های انسانی می‌گردند و بقیه در منابع محیطی یافت می‌شوند. لژیونلا پنوموفیلا عامل بیش از ۸۵٪ عفونت‌های ناشی از این خانواده بوده که در میان آنها سروتیپ ۱ و ۶ بیشتر جدا شده است (شکل ۴-۱۳).

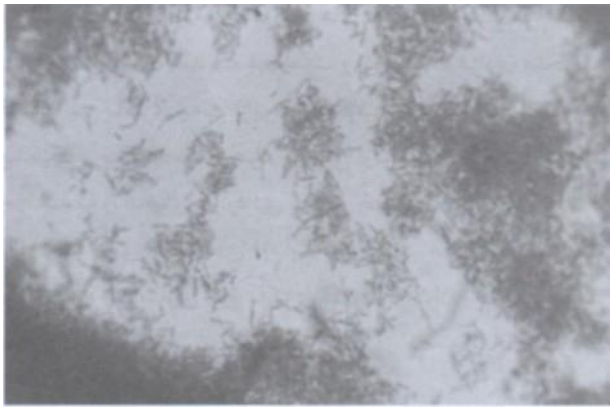


شکل ۴-۱۳:گونه‌های لژیونلا مرتبط با بیماری‌های انسانی

فیزیولوژی و ساختار

اعضای جنس لژیونلا باکتری‌های باریک پلی‌مورفیک گرم منفی می‌باشند. این ارگانیسم‌ها به صورت کوکوباسیل‌های کوتاه در بافت بوده اما روی محیط‌های مصنوعی بسیار پلی‌مورف می‌باشند (شکل ۵-۱۳). لژیونلا در نمونه‌های کلینیکی با رنگهای معمولی قابل رنگ‌آمیزی نیست، ولی می‌توان آن را با رنگ‌آمیزی نقره دی اترل در بافت مشاهده کرد. یک گونه به نام لژیونلا میکدادی (*Legionella micdadei*) را می‌توان به وسیله رنگ‌آمیزی اسید فست ضعیف مشاهده کرد اما این گونه در کشت خاصیت فوق را از دست می‌دهد.

لژیونلا هوازی اجباری است و از نظر تغذیه، سخت رشد می‌باشند. آنها برای جداسازی اولیه به آهن و L- سیستئین به عنوان غنی کننده محیط کشت نیاز دارند.



شکل ۵-۱۳ رنگ‌آمیزی گرم از لژیونلا پنوموفیلای کشت داده شده بر روی محیط *BCYE* به اشکال پلی‌مورفیک که از ویژگی‌های لژیونلا است توجه نمایید.

این ارگانیسم غیر تخمیری بوده و انرژی مورد نیاز خود را از متابولیسم اسیدهای آمینه به دست می‌آورند. بیشتر گونه‌ها متحرک، کاتالاز (+) ، قادر به ذوب ژلاتین بوده ولی قادر به احیاء نیترات یا هیدرولیز اوره نیستند. باکتری روش‌های زیادی برای کسب آهن از سلول‌های میزبان یا محیط های *in vitro* دارد و از دست رفتن این قابلیت با کاهش ویرولانس همراه است. روی محیط های غنی شده رشد دارد ولی روی بلادآگار رشد نمی‌کند.

پاتوژنز و ایمنی

افراد حساسی که آئروسل‌های عفونی را استنشاق می‌کنند مستعد ابتلاء به بیماری مجاری تنفسی توسط این ارگانیسم می‌باشند. لژیونلاها انگل‌های درون سلول اختیاری بوده که می‌توانند درون ماکروفاژها و منوسیت‌ها تکثیر یابند. چرخهٔ تکثیر به وسیله اتصال کمپلمان به یک پروتئین پورینی غشایی و استقرار *C3b* کمپلمان روی سطح باکتری آغاز می‌شود. این عمل منجر می‌شود که باکتری به رسپتورهای کمپلمان (*CR3*) که روی فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای هستند باند شده و از طریق اندوسیتوز به درون این سلول‌ها وارد شود. در برخورد با سوپراکساید سمی، H_2O_2 و رادیکال‌های هیدروکسیل از بین نمی‌رود زیرا فرایند تشکیل فاگولیزوزوم مهار می‌گردد. باسیل در درون واکوئل‌های داخل سلولی تکثیر یافته و آنزیم‌های پروتئولیک، فسفاتاز، لیپاز و نوکلئاز تولید کرده و منجر به مرگ سلول میزبان می‌شود. زمانی که واکوئل پاره و لیز می‌شود ایمنی حاصله در برابر بیماری ، ایمنی با واسطه سلولی بوده سپس ایمنی هومورال که نقش کمتری در این مورد دارد ظاهر می‌شود. باکتری از بین نمی‌رود تا زمانی که سلول *T* مؤثر، ماکروفاژ حاوی انگل را شناسایی کند.

اپیدمیولوژی

بیماری لژیونلوز دارای انتشار جهانی است. باکتری معمولاً در منابع آبی طبیعی از جمله دریاچه‌ها و نهرها یافت شده همچنین در کولرها و سیستم‌های آبی (دوش‌ها و لوله‌های آب داغ) وجود دارد. این ارگانیسم می‌تواند در محیط های مرطوب همچنین در دماهای بالا و در مواد ضدعفونی کننده‌ای مانند کلر برای مدت‌های زیادی زنده بمانند. علت مقاومت این است که باکتری می‌تواند در داخل آمیب موجود در آب تکثیر کند(همانند تکثیر در ماکروفاژهای انسانی).

میزان عفونت‌های ناشی از گونه‌های لژیونلا ناشناخته بوده چرا که اثبات بیماری مشکل است. براساس مطالعات، لژیونلاها ساپروفیت‌های آبی هستند و تقریباً همه جا یافت می‌شوند، پس تماس با میکروارگانیسم و اکتساب ایمنی (پس از یک عفونت بدون علامت) معمول است.
گرچه شیوع پراکنده بیماری در طول سال رخ داده، اما بیشتر عفونت‌های اپیدمیک در پاییز و تابستان رخ می‌دهد زیرا که میکروارگانیسم در طول ماه‌های گرم در مخازن آب تکثیر می‌یابد. افراد مسن بیشترین در خطر ابتلا هستند زیرا سیستم ایمنی سلولی آنها کاهش یافته و دچار نقص در عملکرد ریوی هستند. تقریباً ۲۵٪ از موارد گزارش در بیمارستان‌ها بوده به دلیل این که افراد در معرض خطر بیشتر در آنجا هستند. انتشار فرد به فرد و یا وجود مخزن حیوانی تا کنون ثابت نشده است.

بیماری‌های کلینیکی

عفونت‌های لژیونلای بدون علامت معمول‌ترین شکل عفونت ناشی از این باکتری است. عفونت‌های علامت‌دار با اثر بر ریه‌ها، به یکی از دو فرم زیر ظاهر می‌شوند (جدول ۱-۱۳): (۱) بیماری شبه آنفلوانزا (تب پونتیاک) (۲) فرم شدید پنومونی (بیماری لژیونر).

تب پونتیاک (Pontiac Fever)

لژیونلا پنوموفیلا در سال ۱۹۶۸ منجر به بیماری تب‌دار خود محدود شونده در افرادی که در پونتیاک میشیگان کار می‌کردند، شد. بیماری همراه با تب، لرز، درد عضلانی، کسالت و سردرد بود. ولی نشانه‌ای از پنومونی وجود نداشت. علائم بیماری پس از یک دوره ۱۲ ساعته پیشرفت کرد و به مدت ۵-۲ روز پایدار می‌ماند و سپس خود به خود از بین رفت. این علایم با حالت ناخوشی همراه بوده ولی منجر به مرگ نمی‌شوند

جدول ۱-۱۳ مقایسه بیماری‌های ناشی از لژیونلا

	بیماری لژیونر	تب پونتیاک
اپیدمیولوژی		
رویداد	اپیدمیک، اسپورادیک	اپیدمیک
میزان حمله (درصد)	۵ >	۹۰<
انتشار از فرد به فرد دیگر	–	–
بیماری ریوی زمینه‌ای	+	–
زمان بروز	بیماری اپیدمی در اواخر تابستان و پاییز، بیماری اندمی در سراسر سال	در سراسر سال
تظاهرات بالینی		
دوره انکوباسیون	۱۰-۲	۲-۱
پنومونی	+	–
روند بیماری	نیاز به درمان آنتی‌بیوتیک	خود محدود شونده
میزان مرگ (درصد)	۲۰-۱۵ ، بالاتر چنانچه تشخیص با تأخیر انجام شود.	۱ >

بیماری لژیونر (Legionellosis)

این بیماری سخت بوده و با حالت ناخوشی قابل ملاحظه‌ای همراه است که ممکن است منجر به مرگ گردد، مگر این که فوراً درمان شود. پس از دوره کمون ۱۰-۲ روزه علایم سیستمیک ناشی از بیماری ناگهان ظاهر شده (مانند: تب، لرز، سرفه خشک و سردرد). چندین ارگان مثل سیستم گوارشی، سیستم اعصاب مرکزی و کلیه درگیر بیماری می‌شوند. ظهور اولیه بیماری به صورت پنومونی همراه با التهاب و آبسه‌های کوچک در بافت ریه بوده که در مطالعات هیستوپاتولوژیک قابل مشاهده می‌باشد. عملکرد ریه در بیماران حساس که درمان نشده‌اند مختل می‌گردد. میزان مرگ و میر کلی ۲۰-۱۵ درصد بوده ولی این میزان در بیماران دچار سرکوب سیستم ایمنی (مثل کسانی که پیوند قلب و کلیه گرفته‌اند) افزایش می‌یابد.

تشخیص آزمایشگاهی

اساس تشخیص کشت میکروسکوپی و سرولوژی است. ولی کشت هنوز روش استاندارد برای تشخیص است. روش ایمونواسی برای شناسایی آنتی‌ژن‌های اختصاصی لژیونلا درادرار، جایگزین روش‌های سرولوژی و میکروسکوپی شده است. از روش تکثیر اسید نوکلئیک هم استفاده می‌شود.

میکروسکوپی

لژیونلاها در رنگ‌آمیزی نمونه‌های کلینیکی با رنگ گرم به سختی رنگ می‌گیرند. روش‌های رنگ‌آمیزی غیراختصاصی همانند نقره، دی اترل یا گیمسا می‌تواند استفاده گردد. حساس‌ترین روش برای تشخیص میکروسکوپی لژیونلا در نمونه‌های کلینیکی استفاده از تست *DFA* یا *فلورسنت آنتی‌بادی مستقیم* می‌باشد که در آن از آنتی‌بادی‌های منوکلنال و پلی کلنال نشان‌دار شده با موارد فلورسنت (فلورسئین) استفاده می‌شود. این تست اختصاصی بوده و واکنش‌های مثبت کاذب نادر است. به هرحال حساسیت تست *DFA* (از ۲۵ تا ۷۵ درصد) پایین است زیرا: (۱) آنتی بادی به کار رفته مختص گونه است و (۲) بایستی ارگانیسم‌های زیادی برای تشخیص موجود باشند. مشکل دیگر اندازه کوچک باکتری و داخل سلولی بودن آن است. نتایج مثبت تست پس از ۴ روز درمان منفی می‌گردد. مزیت روش میکروسکوپی بر روش‌های دیگر این است که نتایج مثبت سریعاً به دست می‌آید.

کشت

اگرچه این باکتری به سختی رشد می‌کند ولی محیط‌های تجاری اکنون رشد آن را آسان کرده است (حساسیت تست بیش از ۸۰ تا ۹۰٪). لژیونلا برای رشد نیاز به *L*- سیستئین داشته و رشد آن در حضور آهن (هموگلوبین یا پیروفسفات فریک) افزایش می‌یابد. محیطی که معمولاً برای جداسازی این باکتری به کار می‌رود محیط *BCYE* آگار بوده، نمونه در سطح آگار شارکول - عصاره مخمر کشت می‌شود. از محیط‌های مکملی دیگر هم می‌توان استفاده کرد. می‌توان از آنتی‌بیوتیک‌ها برای جلوگیری از رشد سریع باکتری‌های آلوده‌کننده استفاده کرد. لژیونلا در حضور هوا یا ۵-۳٪ در $35^{\circ}C$ پس از ۵-۳ روز رشد می‌کند. کلنی‌های کوچک این باکتری (۳-۱ *mm*) ظاهری شیشه‌ای دارند.

تشخیص آنتی‌ژن‌های ادراری

روش *ELISA* برای شناسایی آنتی‌ژن لیپوپلی ساکارید احتمالی لژیونلا که در ادرار فرد آلوده وارد می‌شود، استفاده می‌شود. حساسیت این روش برای لژیونلا پنوموفیلاگروه سرمی ۱ نسبتاً بالاست (۶۰ درصد تا کمتر از ۹۰ درصد) مخصوصاً در ادرار، اما برای سایر سروگروه‌ها حساسیت کمی دارد. لیپوپروتئین اختصاصی جنس در ادرار فرد آلوده شناسایی می‌شود. آنتی‌ژن‌ها در ادرار افرادی که درمان شده‌اند سریعاً در ۵۰٪ موارد تا ۱ ماه و ۲۵٪ موارد تا ۲ ماه پایدار می‌ماند، در افرادی که نقص سیستم ایمنی دارند، آنتی‌ژن‌ها می‌تواند تا ۱ سال هم باقی بمانند.

ارزیابی نوکلئیک اسید(*NAA*)

(*NAA*) بسیار اختصاصی است و حساسیت بالایی برای شناسایی گونه‌های لژیونلا در ترشحات تنفسی (نمونه *BAL*) دارد. انتظار می‌رود در آینده به عنوان روش تشخیصی انتخابی لژیونلا باشد. وجود مهار کننده‌ها در ترشحات تنفسی ممکن است باعث منفی کاذب شود، بنابراین تمام نمونه‌ها باید کشت شوند. به علاوه کشت هنوز حساسیت بالایی نسبت به *NAA* برای نمونه‌های بافتی دارد.

سرولوژی

لژیونلوز معمولاً به وسیله روش *فلورسنت آنتی‌بادی غیرمستقیم* (*IFA*) تشخیص داده می‌شود. افزایش تیتر ۴ برابر (تا سطح ۱:۱۲۸ یا بیشتر) در نظر گرفته می‌شود. افزایش قابل توجه تیتر در ۲۵ تا ۴۰ درصد بیماران در هفته اول بیماری دیده می شود، تیترهابالا می‌توانند برای مدت زمان طولانی بالا باقی بمانند. یک تیتر آنتی‌بادی بالا به تنهایی نمی‌تواند فرم فعال بیماری را تعیین کند. روش الایزا در دسترس است ولی نسبت به تست *IFA* حساسیت و اختصاصیت کمتری دارد.

شناسایی

با استفاده از یافته‌های به دست آمده از لژیونلا، نوع مورفولوژی و نیازهای رشد خاص می‌توان لژیونلا را شناسایی کرد. لژیونلا ضعیف رنگ می‌گیرد، پلی‌مورفیک، گرم منفی و نازک است. روی محیط BCYE آگار رشد می کند ولی روی محیطهای بدون *L*- سیستئین رشد ندارد. با استفاده از رنگ‌آمیزی آنتی‌بادی فلورسنت می‌توان باکتری را شناسایی کرد. برخلاف شناسایی جنس، طبقه‌بندی گونه‌ها بسیار مشکل است و نیاز به آزمایشگاه رفرانس دارد. تست‌های بیوشیمیایی و توانایی باسیل در ایجاد فلورسنت و امواج ماوراء بنفش می‌توانند برای افتراق گونه‌ها استفاده شوند. گونه‌ها می‌تواند با استفاده از تجزیه اسید چرب شاخه‌دار در دیواره هومولوژی *DNA* شناسایی شوند.

درمان، پیشگیری و کنترل

تست‌های حساسیت به طور معمول برای لژیونلا به کار نمی‌روند چرا که رشد این باکتری روی محیط هایی که به طور معمول استفاده می‌شود کند است. به علاوه بعضی از آنتی‌بیوتیک‌های فعال در *in vitro* غیرمؤثرند، چرا که این آنتی بیوتیک‌ها نمی‌توانند در ماکروفاژ که محل تکثیر در زندگی باکتری است نفوذ کنند. مطالعات تجربی نشان می‌دهد ماکرولیدها (مثل آزیترومایسین، کلاریترومایسین) برای درمان عفونت‌های ناشی از لژیونلا استفاده می‌شوند. آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولید جدید جایگزین آزیترومایسین شده است. آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام غیرمؤثرند چون باکتری بتالاکتاماز دارد و این آنتی بیوتیک نمی‌تواند در داخل ماکروفاژ نفوذ کند. درمان اختصاصی برای تب پونتیاک لازم نمی‌باشد چون بیماری خود محدود شونده است.

پیشگیری لژیونلوز نیازمند شناخت منابع محیطی ارگانیسم و کاهش بار میکروبی می‌باشد. افزایش دمای آب تا حدودی موفقیت‌آمیز است. به هر حال حذف کامل ارگانیسم از آب اغلب مشکل و غیرممکن می‌باشد. زیرا ارگانیسم پتانسیل و توانایی کمی در ایجاد بیماری دارد. کاهش تعداد ارگانیسم‌ها در آب یک روش کنترل می‌باشد. بیمارستان‌هایی که دارای بیماران در معرض خطر برای این بیماری می‌باشند بایستی از نظر وجود لژیونلا در آب کنترل شوند. اگر افزایش کلر یا درجه حرارت آب در حذف بیماری کارساز نباشد یونیزه کردن آب به وسیله مس – نقره ضروری است.

خلاصه

خلاصه‌ی لژیونلا	
فیزیولوژی و ساختار باسیل‌های گرم منفی باریک و پلی مورف با رنگ‌های معمولی به سختی رنگ می‌پذیرند. نیازمندی‌های رشدی خاصی از جمله L- سیستئین دارند و با نمک‌های آهن رشد آنها زیاد می‌شود. غیرتخمیری هستند. **ویرولانس** قادر به تکثیر در ماکروفاژهای آلوئولی و (آمیب‌ها در طبیعت) مانع از ادغام فاگولیزوزومی می‌شود. **اپیدمیولوژی** قادر به ایجاد بیماری اسپورادیک و اپیدمیک است. معمولاً در محیط‌های طبیعی، آب‌ها، برج‌های خنک کننده، کندانسورها و سیستم‌های آبی (سیستم‌های بیمارستانی) یافت می‌شوند. بیماران در معرض خطر برای بیماری علامت‌دار، شامل مبتلایان دارای نقص عملکرد ریوی و بیماران با ایمنی سلولی کاهش یافته (به ویژه بیماران پیوندی) هستند.	**بیماری ها** بیماری لژیونر و تب پونتیاک **تشخیص** روش میکروسکوپی حساس نیست. کشت بر روی *BCYE* آگار ارزش تشخیصی دارد. تست‌های آنتی‌ژنی برای لژیونلا پنوموفیلا گروه سرمی ۱ حساس است اما برای سایر گونه‌ها و گروه‌های سرمی حساسیت ضعیف دارد. تغییرات سرمی باید ثابت شود، سرولوژی مثبت تا ۶ ماه پایدار است. *NAAT*، حساسیت و اختصاصیت نزدیک به کشت دارد. **درمان، کنترل و پیشگیری** ماکرولیدهای جدید (آزیترومایسین، کلاریترومایسین) یا فلوروکوینولون‌ها (سیپروفلوکساسین، لووفلوکساسین) داروی انتخابی برای درمان هستند. کاهش تماس محیطی مرتبط با بیماری، درمان با کلرزنی، حرارت دادن و یونیزاسیون با نقره و مس توصیه می‌شود.

بوردتلا

ارگانیسم بوردتلا فوق‌العاده کوچک، کوکوباسیل گرم منفی، هوازی مطلق، غیر تخمیرکننده می‌باشد (جدول۲-۱۳). هفت گونه به طور شایع شناخته شده‌اند. سه گونه آن مسئول ایجاد بیماری در انسان می‌باشند. بوردتلا پرتوسیس عامل پرتوزیس یا سرفه حمله‌ای می‌باشد، بوردتلا پاراپرتوسیس مسئول شکل ملایم‌تر سیاه سرفه می‌باشد و بوردتلا برونشی سپتیکا مسئول بیماری تنفسی در سگ‌ها، خوک‌ها، حیوانات آزمایشگاهی و گاهی علائم شبیه سیاه سرفه در انسان‌ها می‌باشد.

جدول ۲-۱۳ گونه‌های مهم بوردتلا

نام	تاریخچه پیدایش
بوردتلا Bordetella	به نام کاشف آن ژول بوردت
بوردتلا پرتوسیس B. pertussis	به معنای عامل ایجاد کننده سرفه‌های شدید
بوردتلا پاراپرتوسیس B. *parapertussi*	به معنای عامل ایجاد کننده بیماری شبه پرتوسیس
بوردتلا برونشی سپتیکا B. broncliseptica	درگیر کننده ریه‌ها

فیزیولوژی و ساختار

گونه‌های بوردتلا برپایه مشخصات رشد، واکنش‌های بیوشیمیایی و مشخصات آنتی‌ژنیک از هم افتراق داده می‌شوند. بوردتلا پرتوسیس نمی‌تواند روی محیط های آزمایشگاهی متداول رشد نماید. آنها نیاز به محیط مکمل مانند شارکول، خون، نشاسته و یا آلبومین برای جذب مواد سمی موجود در آگار دارند. ارگانیسم‌ها غیرمتحرک بوده و اسید آمینه‌ها را اکسید می‌کنند اما توانایی تخمیر کربوهیدرات را ندارند .

بیماری‌زایی و ایمنی

عفونت با بوردتلا پرتوسیس و گسترش سیاه سرفه نیاز به تماس با ارگانیسم، اتصال باکتری به سلول‌های اپیتلیال مژه‌دار مجرای تنفسی، تکثیر باکتری، ایجاد صدمه موضعی و سپتی سمی دارد. اتصال باکتری‌ها به سلول‌های اپیتلیال مژه‌دار توسط پروتئین‌های اتصالی صورت می‌گیرد (جدول ۳-۱۳). پرتاکتین (غالباً *پروتئین P69* نامیده می‌شود) و *هماگلوتینین رشته‌ای* به سولفاتید گلیکولیپیدهای غشای سلول‌های تنفسی مژه‌دار متصل می‌شود. این عامل چسبنده هم‌چنین به *CR3* که گیرنده گلیکوپروتئینی سطحی است متصل می‌شود و این واکنش سبب آغاز فاگوسیتوز باکتری بدون انفجار اکسیداتیو می گردد که برای بقا درون سلولی و تکثیر باکتری مهم است. این روند باعث حفاظت بوردتلا پرتوسیس از آنتی‌بادی‌های همورال می‌شود. پروتئین‌های مشابهی در بوردتلا پاراپرتوسیس و بوردتلا برونشی سپتیکا وجود دارند. سم *پرتوسیس توکسین A-B* کلاسیک است که از یک واحد سمی (S_1) و پنج زیرواحد متصل شونده (S_2 تا S_5، که دو زیرواحد S_4 در هر مولکول توکسین وجود دارد) تشکیل شده است. زیرواحد S_2 به لاکتوزیل سرامید که گلیکولیپید موجود در سلول‌های تنفسی مژه‌دار است متصل می‌گردد. زیرواحد S_3 به رسپتورهای سلول‌های فاگوسیتیک متصل شده و باعث افزایش CR_3 سطح سلول می‌گردد. بنابراین تسهیل اتصال باکتریایی توسط هماگلوتینین رشته‌ای و به دنبال آن فاگوسیتوز باکتریال رخ می‌دهد. عامل چسبنده دیگر *فیمبریه* (پیلی) است که در

بـوردتلا شناسـایی شـده و واسـطه اتصـال بـاکتری بـه سـلول‌هـای کشـت پسـتانداران اسـت. امـا نقـش آنهـا در اتصـال بـه سلول‌های مژه‌دار در محیط زنده ناشناخته است .

بوردتلا پرتوسیس چندین توکسـین تولیـد مـی‌کنـد کـه بـه وجـود آورنـده تظـاهرات موضـعی و سیسـتمیک بیمـاری مـی‌باشـند. پـروتئین S_1 سـم *پرتوسـیس* دارای فعالیـت آدنـوزین دی‌فسـفات ریبـوزیلات بـرای پـروتئین G سـطح غشـاء مـی‌باشـد، (گوانوزین تری‌فسفات هیدرولاز پروتئین است) کـه فعالیـت آدنـیلات سـیکلاز را کنتـرل مـی‌کنـد. ایـن اتصـال سـبب مـی‌شـود میزان آدنوزین مونوفسفات حلقوی نـامنظم شـود، در نتیجـه ترشـحات تنفسـی و تولیـد موکـوس افـزایش یافتـه کـه ایـن حالـت از مشخصات مرحله پاروگسیسمال است.

آدنـیلات سـیکلاز همـولیزین و توکسـینی بـا دو عملکـرد اسـت کـه توسـط کـالمودولین درون سـلولی فعـال شـده و تبـدیل آدنوزین تری فسـفات درونـی (ATP) را بـه آدنـین مونوفسـفات حلقـوی ($cAMP$) در سـلول‌هـای یوکـاریوت کاتـالیز مـی‌کنـد. توکسین آدنیلات سیکلاز هم‌چنـین کموتاکسـی لوکوسـیت‌هـا، فاگوسـیتوز و کشـندگی را مهـار مـی‌کنـد. ایـن توکسـین ممکـن است برای محافظت باکتری در مرحله اول بیماری مهم باشد.

توکسـین درمونکروتیـک حسـاس بـه گرمـا اسـت. دوز کـم آن سـبب انقبـاض عروقـی در عـروق خـونی محیطـی مـوش می‌گردد که همـراه بـا ایسـکمی موضـعی، حرکـت لوکوسـیت‌هـا بـه فضـای خـارج عروقـی و خـونریزی مـی‌باشـد. در دوز بـالا ایـن توکسـین سـبب ایجـاد واکـنش‌هـای کشـنده در مـوش مـی‌گـردد، توکسـین احتمـالاً موجـب تخریـب موضـعی بافـت در عفونت‌های انسانی می‌گردد.

سایتوتوکسـین تراکئـال دارای وزن مولکـولی کـم اسـت و مونـومری از پپتیـدوگلیکان دیـواره سـلولی مـی‌باشـد کـه تمایـل خاصـی بـه سـلول‌هـای اپیتلیـال مـژه‌دار دارد. در غلظـت کـم سـبب سیلیاسـتوزیس (مهـار حرکـت مـژه) مـی‌گـردد و در غلظـت‌هـای زیـاد سـبب تخریـب سـلول‌هـای مـژه‌دار مـی‌شـود. تراکئـال سایتوتوکسـین بـه طـور اختصاصـی بـا سـنتز DNA تداخل کرده و به موجب آن تکثیر دوباره سـلول‌هـای آسـیب‌دیـده مختـل مـی‌گـردد. ایـن پروسـه سـبب از کارافتـادن مکانیسـم حذف طبیعی در درخت تنفسی گشته و منجـر بـه سـرفه‌هـای اختصاصـی همـراه بـا سـیاه شـدن فـرد مـی‌گـردد. ایـن توکسـین هم‌چنین سبب تأخیر آزادی اینترلوکین -۱ (عامل تب) می‌شود.

جدول ۳-۱۳ فاکتورهای ویرولانس مرتبط با بوردتلا پرتوسیس

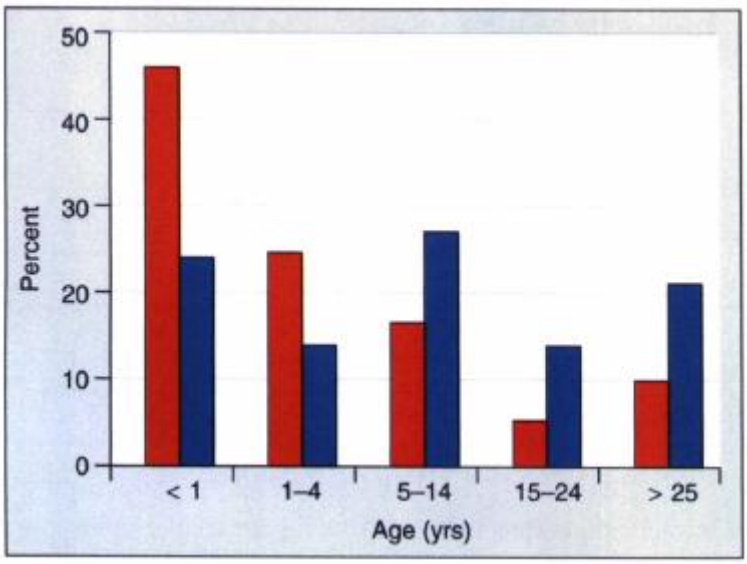
عوامل ویرولانس	عملکرد
ادهسین‌ها هماگلوتینین رشته‌ای	اتصال بـه گلیکولیپیـدهای سـولفاته موجـود بـر روی غشـاهای سـلول مـژه‌دار، اتصـال بـه CR_3 روی سطح لوکوسیت‌های پلی مورفونوکلئر و آغاز فاگوسیتوز
سم پرتوسیس	زیرواحد S_2 به گلیکولیپید روی سطح سـلول‌هـای مـژه‌دار تنفسـی متصـل مـی‌شـود. زیرواحـد S_3 بـه گانگلیوزید روی سطح سلول‌های فاگوسیت می‌چسبد.
فیمبریه	اتصال به سلول‌های پستانداران، با نقش ناشناخته در بیماری‌زایی
پرتاکتین ($P69$)	شبیه هماگلوتینین رشته‌ای
سموم سم پرتوزیس	زیرواحـد S_1 باعـث غیرفعـال شـدن G_{1a}، پـروتئین غشـای سـطحی کـه باعـث کنتـرل فعالیـت ادنـیلات سـیکلاز شـده و منجـر بـه افـزایش سـطح $cAMP$ مـی‌شـود. ایـن سـم مـانع از کشـتار فاگوسیتی و مهاجرت مونوسیت‌ها می‌گردد.
آدنـیلات سـیکلاز/ سم همولیزین	افـزایش سـطح داخـل سـلولی آدنـیلات سـیکلاز و ممانعـت از کشـتار فاگوسـیتی و مهـاجرت مونوسیتی

سم درمونکروتیک	عامل ایجاد ضایعات پوستی در حیوانات مدل آزمایشگاهی با نقش ناشناخته در بیماری
سایتوتوکسین تراکئال	قطعه پپتیدوگلیکانی که موجب مرگ سلول‌های مژه‌دار تنفسی شده و رهایی اینترلوکین یک را برمی‌انگیزد و ایجاد تب می‌کند.
لیپوپلی ساکارید	دو مولکول لیپوپلی‌ساکارید با لیپید A یا لیپید X، فعال کردن مسیر آلترناتیو کمپلمان و تحریک رهایی سایتوکاین با نقش ناشناخته در بیماری

بوردتلا پرتوسیس دو *لیپوپلی‌ساکارید* مشخص به نام‌های لیپید A و لیپید x تولید می‌کند. مولکول‌های لیپوپلی‌ساکارید سبب فعال شدن مسیر کمپلمان از راه آلترناتیو شده و آزادی سایتوکاین را تحریک می‌کند.

اپیدمیولوژی

بوردتلا پرتوسیس سبب بیماری انسانی می‌شود که فاقد مخزن حیوانی یا محیطی می‌باشد. اگرچه شیوع پرتوسیس همراه با عوارض و مرگ و میر ناشی از آن بعد از به کار بردن واکسن‌های مؤثر در سال ۱۹۴۹ کاهش پیدا کرد اما این بیماری به طور آندمیک در تمام جهان وجود دارد. از نظر تاریخی پرتوسیس به عنوان بیماری بچه‌ها (کودکان) شناخته شده است و عفونت در بچه‌های بزرگتر از یک سال نیز دیده می‌شود (شکل۶-۱۳). در سال‌های اخیر افزایش قابل توجه بیماری در بچه‌های بزرگ‌تر و افراد بالغ مشاهده شده است و در افراد دارای ایمنی ضعیف دیده شده است (حتی در افراد واکسینه شده).



شکل ۶-۱۳ سن شیوع پرتوسیس گزارش شده در سال ۱۹۸۸ (ستون قرمز) و ۲۰۰۲ (ستون آبی)

بیماری‌های کلینیکی (جدول ۴-۱۳)

هنگامی که آئروسل‌های عفونی استنشاق می‌شوند باکتری به سلول‌های اپی‌تلیال مژه‌دار اتصال یافته و عفونت آغاز می‌گردد. بعد از گذشت دوره کمون ۷ تا ۱۰ روزه، بیماری در افراد در سه مرحله تظاهر می‌یابد (شکل ۷-۱۳). مرحله اول یا مرحله کاتارال شبیه سرماخوردگی است که همراه با سرفه، عطسه، بی‌حالی، بی‌اشتهایی و تب پایین می‌باشد. از آنجایی که بیشترین تعداد باکتری در طی این مرحله تولید می‌گردد و در این مرحله عامل بیماری هنوز شناخته نشده بیماران در مرحله کاتارال بیشترین خطر را از نظر انتشار بیماری دارند. پس از ۱ الی ۲ هفته ، مرحله پاروکسیسمال شروع می‌شود. این مرحله به وسیله سرفه‌های حمله‌ای کلاسیک شناخته می شود. (یک سری از سرفه‌های تکراری که به وسیله تنفس صدادار ادامه می‌یابد.)

تولید موکوس در مجرای تنفسی عادی است و تا حدودی سبب مسدود شدن مجرای تنفسی می‌گردد. مرحله پاروکسیمال همراه با استفراغ و خستگی زیاد می‌باشد. در طول این مرحله لنفوسیتوز مشخص وجود دارد. بیماران مبتلا، در اوج بیماری ممکن است دارای ۴۰ تا ۵۰ حمله در روز باشند. پس از ۲ تا ۴ هفته ، بیمار وارد مرحله نقاهت می‌گردد. در این زمان تعداد حمله‌ها و شدت آنها کاهش پیدا می‌کند اما ممکن است گرفتاری ثانویه اتفاق افتد. این تظاهر کلاسیک پرتوسیس ممکن است در بیماران دارای ایمنی جزئی مشاهده نگردد. این قبیل بیماران ممکن است دارای تاریخچه‌ای از وجود سرفه مزمن همراه یا بدون استفراغ باشند .

جدول ۴-۱۳ بوردتلاهای مهم، خلاصه‌ای از علایم بالینی

بوردتلا پرتوسیس: بعد از ۱۰-۷ روز دوره انکوباسیون بیماری با مرحله کاتارال مشخص می‌شود (مشابه سرماخوردگی)، که به سمت دوره پاروکسیمال پیشرفت می‌کند (سرفه‌های مکرر و دم صدادار)، سپس دوره نقاهت (حملات کمتر و بروز درگیری‌های ثانویه)

بوردتلا پاراپرتوسیس: فرم خفیف‌تری از پرتوسیس را ایجاد می‌کنند.

بوردتلا برونشی سپتیکا: ابتدا به صورت یک بیماری تنفسی حیوانات است ولی می‌تواند باعث برونکوپنومونی در انسان شود.

	Incubation	Catarrhal	Paroxysmal	Convalescent
Duration	7–10 days	1–2 weeks	2–4 weeks	3–4 weeks (or longer)
Symptoms	None	Rhinorrhea, malaise, fever, sneezing, anorexia	Repetitive cough with whoops, vomiting, leukocytosis	Diminished paroxysmal cough, development of secondary complications (pneumonia, seizures, encephalopathy)
Bacterial culture				

شکل ۷-۱۳: بروز بالینی بیماری بوردتلا پرتوسیس است.

تشخیص آزمایشگاهی

جمع‌آوری و انتقال نمونه

ارگانیسم‌های بوردتلا پرتوسیس فوق‌العاده به خشکی حساس بوده و نمی‌توانند زنده بمانند مگر آن که در مدت جمع‌آوری نمونه و انتقال آنها به آزمایشگاه دقت کافی را داشت. نمونه تشخیصی مناسب، آسپیراسیون نازوفارنکس می‌باشد. دقت حاصل از نمونه‌های تهیه شده از طریق سواب‌های اروفارنکس کمتر از آسپیراسیون نازوفارنکس می‌باشد و باید از سواب‌های فیبری مصنوعی (مثل آلژینات کلسیم یا داکرون) استفاده نمود. از سواپ‌های پنبه‌ای نباید استفاده نمود زیرا دارای اسیدهای چرب می‌باشند که برای بوردتلا پرتوسیس سمی است. فاکتورهای مؤثر مهم در به دست آوردن بوردتلا پرتوسیس سرعت کشت نمونه و کیفیت محیط کشت می‌باشند.

نمونه باید مستقیماً درون محیط جداسازی مناسب و تازه تهیه شده (مثلاً بلاد آگار حاوی خون اسب و شارکول، محیط بوردت – ژنگو) و یا در مورد بیماران بستری باید از محیط انتقالی مناسب (مثل روگان لووه) استفاده نمود. نمونه‌ها را نباید در محیط کهنه تحویل آزمایشگاه داد زیرا ارگانیسم زنده نخواهد ماند. محیط هایی که تلقیح نمونه در آنها انجام شده را باید در محیط مرطوب نگه داشت زیرا خشکی ارگانیسم را می‌کشد، از یک قسمت از نمونه هم می‌توان برای آزمایشات میکروسکوپی استفاده نمود.

میکروسکوپی

برای آزمایش نمونه‌ها می‌توان از روش فلورسنت آنتی‌بادی مستقیم استفاده نمود. در این روش از نمونه آسپیره شده روی اسلاید میکروسکوپی گسترش تهیه شده سپس اسمیر را توسط هوا خشک کرده و به وسیله گرما فیکس نموده و سپس با آنتی‌بادی فلورسنت مستقیم علیه بوردتلا پرتوسیس رنگ‌آمیزی می نمایند. نتایج تست فلورسنت آنتی‌بادی مستقیم در بیشتر از نصف بیماران مبتلا به پرتوسیس مثبت می‌باشد اما نتایج مثبت کاذب در نتیجه واکنش‌های متقاطع با دیگر باکتری‌ها می‌تواند رخ دهد.

کشت

حساسیت کشت تحت تأثیر فاکتورهای بیمار(یعنی بیماری و استفاده از آنتی‌بیوتیک) است. محیط های تلقیح شده در آزمایشگاه را باید در دمای ۳۵ درجه سانتی‌گراد در یک اتاق مرطوب انکوبه نمود و به علت اینکه کلنی‌های کوچک را می‌توان پس از ۳ روز یا بیشتر مشاهده نمود نیاز به انکوباسیون طولانی‌مدت (مثلاً هفت روز) می‌باشد. از آنجایی که کیفیت محیط به طور مؤثری روی موفقیت کشت اثر دارد باید افرادی که در آزمایشگاه نمونه‌ها را برای بوردتلا کشت می‌دهند از تجربه کافی برخوردار باشند. علی‌رغم استفاده از شرایط کشت مناسب کمتر از نصف بیماران مبتلا نتایج کشت مثبت را نشان می‌دهند.

تکثیر اسید نوکلئیک

استفاده از روش‌های تکثیر اسید نوکلئیک مانند PCR در کنار کشت یک روش تشخیصی مناسب و جایگزین برای روش میکروسکوپی در آزمایشگاه است. چند مطالعه حساسیت ۸۰ تا ۱۰۰ درصد را نشان داده است. اگر چه این تست‌ها به مکان‌های خاصی محدود شده است پیش‌بینی می‌شود که آزمایشات و تست‌های تجاری به زودی عرضه شود (برای بوردتلا یا فقط برای یک گروه از پاتوژن‌های تنفسی).

تشخیص

بوردتلا پرتوسیس به وسیله مشخصات میکروسکوپی و مورفولوژی کلنی روی محیط انتخابی و واکنش آنها با آنتی‌سرم اختصاصی (در واکنش آگلوتیناسیون یا با معرف‌هایی که در تست فلورسنت آنتی‌بادی مستقیم استفاده می‌شود) شناخته می‌شوند. از واکنش‌های موجود در جدول ۵-۱۳ برای افتراق بوردتلا پرتوسیس از بوردتلا پاراپرتوسیس وبوردتلا برونشی سپتیکا استفاده می‌شود.

جدول ۵-۱۳ ویژگی‌های افتراقی گونه‌های بوردتلا			
ویژگی	بوردتلا پرتوسیس	بوردتلا پاراپرتوسیس	بوردتلا برونشی سپتیکا
اکسیداز	+	−	+
اوره آز	−	+	+
حرکت	−	−	+
رشد بر روی:			
آگار حاوی خون گوسفند	−	+	+
مک کانکی آگار	−	+/−	+

سرولوژی

تفسیر نتایج تست‌های سرولوژیکی مشکل است زیرا تکنیک‌های میکروسکوپی و کشت نسبتاً غیرحساس می‌باشند. الایزا برای شناسایی ایمونوگلوبولین‌های *IgM* و *IgA* و *IgG* (علیه هماگلوتینین رشته‌ای و توکسین پرتوسیس) استفاده می‌شود. شناسایی آنتی‌بادی برضد توکسین پرتوسیس بوردتلا پرتوسیس اختصاصی است. هماگلوتینین رشته‌ای در بوردتلا پرتوسیس، بوردتلا پارا پرتوسیس وجود دارد. افزایش چشمگیر در تیتر آنتی‌بادی بین مرحله حاد و نقاهت سرم یا در نتیجه عفونت اخیر مشاهده می‌گردد.

درمان، پیشگیری و کنترل

درمان پرتوسیس در ابتدا حمایتی همراه با پرستاری و مراقبت در طول مرحله‌های پروکسیسمال و نقاهت بیماری است. آنتی‌بیوتیک‌ها نمی‌توانند مراحل کلینیکی را بهبود بخشند. درحقیقت نقاهت بستگی به سرعت و میزان جایگزینی سلول‌های اپیتلیال مژه‌دار دارد. ماکرولیدها (اریترومایسین، آزیترومایسین و کلاریترومایسین) در ریشه‌کنی ارگانیسم‌ها مؤثر بوده و می‌توانند طول مدت عفونت را کاهش دهند. گونه‌های مقاوم به اریترومایسین گزارش شده ولی شایع نیستند. تری متوپریم – سولفامتوکسازول یا فلوروکوینولون‌ها برای افرادی که قادر به تحمل ماکرولیدها نیستند توصیه می‌شوند.

واکسن‌های سلولی مولتی والان سیاه‌سرفه متداول است. در این واکسن‌ها از ترکیبات تحریک کننده ایمنی (از قبیل هماگلوتینین رشته‌ای، پرتاکتین، فیمبریه) استفاده می‌شود. آزمایشات کلینیکی متعدد نشان می دهند که ایمنی ناشی از این واکسن‌ها نسبت به ایمنی محافظتی واکسن‌های غیرفعال سلولی کمتر می‌باشد. این واکسن‌ها دارای اثرات جانبی کمتری هستند. برپایه این نتایج مشخص می‌شود که واکسن‌های سلولی مولتی والان باید جایگزین واکسن‌های قدیمی‌تر شوند. از اریترومایسین برای پیشگیری می‌توان استفاده نمود .

سایر گونه‌های بوردتلا

بوردتلا پاراپرتوسیس مسئول ۱۰ تا ۲۰ درصد موارد سیاه سرفه ملایم است که سالانه در ایالات متحده اتفاق می‌افتد. بوردتلا برونشی سپتیکا به صورت اولیه سبب بیماری تنفسی در حیوانات می‌گردد اما با کلنیزاسیون در مجرای تنفسی انسان باعث بیماری برونکوپولمونری می شود. هر دو ارگانیسم را می‌توان به آسانی روی محیط‌های کشت آزمایشگاهی جدا نمود .

خلاصه

خلاصه‌ی بوردتلا پرتوسیس	
فیزیولوژی و ساختار کوکوباسیل‌های بسیار کوچک گرم منفی، غیرتخمیری، هوازی مطلق، قادر به اکسیداسیون اسید آمینه به عنوان منبع انرژی، نیاز به محیط های اختصاصی غنی‌شده با شارکول، نشاسته، خون یا آلبومین و انکوباسیون طولانی برای رشد در محیط کشت نیاز دارد **ویرولانس** مراجعه به جدول ۳-۱۳ **اپیدمیولوژی** انسان تنها مخزن است انتشار جهانی دارد. اطفال کوچک‌تر از یکسال در معرض خطر عفونت هستند اما شیوع بیماری در کودکان بزرگتر و بالغین رو به افزایش است. افراد غیرواکسینه بیشتر از همه در معرض خطر هستند. بیماری از فردی به فرد دیگر از طریق آئروسل‌های عفونی منتشر می‌شود. **بیماری‌ها** رجوع شود به جدول ۴-۱۳	سیاه سرفه با سه مرحله مشخص می‌شود: کاتارال، پاروکسیسمال و نقاهت. بیشترین موارد بیماری در افراد غیر واکسینه است. **تشخیص** تشخیص میکروسکوپی غیرحساس و غیراختصاصی است. کشت اختصاصی، اما غیرحساس است. آزمون‌های تکثیر اسیدنوکلئیک اگرچه به آسانی در دسترس نمی‌باشد ولی بسیار حساس و اختصاصی است. شناسایی IgA و IgG می‌تواند تشخیص بالینی را اثبات نماید. **درمان، پیشگیری و کنترل** درمان با ماکرولید ها (مانند اریترومایسین، کلاریترومایسین وآزیترومایسین) مؤثر است و باعث کاهش مرحله عفونت‌زایی می‌شود. اریترومایسین به منظور پروفیلاکسی مصرف می‌شود. واکسن بدون سلول حاوی توکسین غیرفعال پرتوسیس است. در ۵ دوره (در سنین ۲ ، ۴ ، ۶ ، ۱۵ و ۱۸ ماهگی و بین سنین ۴ و ۶ سالگی) تزریق می‌شود.

هموفیلوس و باکتری های خویشاوند آن

خانواده پاستورلاسیه شامل سه جنس هموفیلوس، پاستورلا و اکتینوباسیلوس می باشد. هموفیلوس شایع ترین پاتوژن انسانی است. اعضا خانواده پاستورلاسیه باسیل های کوچک (2.0µm تا 0.1 0.3 تا 0.2) گرم منفی، بدون اسپور، غیر متحرک و هوازی یا بی هوازی اختیاری می باشند. اغلب احتیاجات غذایی پیچیده دارند و برای ایزوله کردن آنها محیط غنی شده لازم است (جدول ۶-۱۳).

جدول ۶-۱۳ گونه های هموفیلوس مرتبط با بیماری انسانی

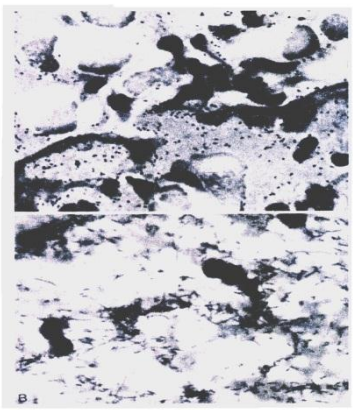
گونه ها	بیماری های اولیه	کثرت وقوع
هموفیلوس آنفلونزا H.influenzae	پنومونی، سینوزیت، اوتیت، کونژنکتیویت، مننژیت، اپی گلوتیت، سلولیت، باکتریمی	شایع
هموفیلوس دوکره ای H.ducreyi	شانکروئید	غیرشایع(در آمریکا)
هموفیلوس آفروفیلوس H.aphrophilus	اندوکاردیت، عفونت های فرصت طلب	غیرشایع
هموفیلوس پاراآنفلوانزا H.para influenzae	باکتریمی، اندوکاردیت، عفونت های فرصت طلب	نادر
هموفیلوس اجیپتیوس H.aegyptius	کونژنکتیویت	غیرشایع
هموفیلوس همولیتیکوس H.haemolyticus	عفونت های فرصت طلب	نادر
هموفیلوس پارا همولیتیکوس H.parahaemolyticus	عفونت های فرصت طلب	نادر
هموفیلوس پاراافروفیلوس H.paraphrophilus	عفونت های فرصت طلب	نادر
هموفیلوس سگنیس H.segnis	عفونت های فرصت طلب	نادر

هموفیلوس

هموفیلوس ها باسیل هایی کوچک گرم منفی هستند که گاهی پلی مورفیک به نظر می رسند (شکل ۸-۱۳ و کادر ۴-۱۳). آنها فلور نرمال غشاهای مخاطی انسان و گونه های اصلی حیوانات می باشند. هموفیلوس آنفلوانزا گونه ای است که به طور شایع تری همراه با بیماری می باشد.

هموفیلوس اجیپتیوس عامل بیماری کونژنکتیویت حاد چرکی و به صورت اتیولوژیک عامل تب پورپورای برزیلی است. هموفیلوس دوکره ای عامل شانکروئید می باشند که به طریقه تماس جنسی انتقال می یابد و در اصل از اعضای خانواده پاستورلاسیه می باشد.

هموفیلوس آفروفیلوس ارگانیسم غیرشایعی است می تواند عامل اصلی اندوکاردیت باشد. سایر اعضای این جنس که از نمونه های کلینیکی جدا می شوند (هموفیلوس پارا انفلوانزا اکثراً در دهان وجود دارد) ندرتاً پاتوژن هستند و عامل عفونت های فرصت طلب هستند.



شکل ۸-۱۳رنگ آمیزی گرم از هموفیلوس آنفلوانزا A . کوکوباسیل کوچک در نمونه خلط بیماران مبتلا به پنومونی B . اشکال پلی مورفیک نازک در بیمار غیر واکسینه یک ساله آفریقایی که به مننژیت مبتلا بوده است.

کادر ۴-۱۳ پاستورلاسیه مهم	
ارگانیسم	**تاریخچه پیدایش**
هموفیلوس Haemophilus	اشاره به نیاز ارگانیسم به خون
هموفیلوس آنفلوانزا H.influenzae	اشاره به ایجاد آنفلوانزا
هموفیلوس اجپتیوس H. Aegyptius	شناسایی توسط رابرت کخ در سال ۱۸۸۳ از کونژنکتیویت درمصری ها
هموفیلوس دوکره ای H.ducreyi	به نام کاشف آن دوکره ای
هموفیلوس آفروفیلوس H.aphrophilus	اشاره به کف دوست بودن ارگانیسم
اکتینوباسیلوس Actinobacillus	اشاره به ظاهر رشته ای شکل ارگانیسم
اکتینوباسیلوس اکتینومایسیتوم کومیتاس A.actinomycetemcomitans	غالباً ایزوله ها در ارتباط با اکتینومایسس ها است.
پاستورلا Pasteurella	به نام کاشف آن لویی پاستور
پاستورلا مولتوسیدا P.multocida	اشاره به خاصیت کشندگی بالا در ارگانیسم
پاستورلا کنیس P.canis	اشاره به جداسازی ارگانیسم از دهان سگ

فیزیولوژی و ساختار (کادر ۴-۱۳)

اغلب گونه های هموفیلوس (برگرفته از کلمه یونانی به معنی دوستدار خون) نیازمند محیط غنی شده با فاکتورهای محرک رشد زیر می باشند: (۱) همین (فاکتور X) (۲) نیکوتین آمید ادنین دی نوکلئوتید NAD (معمولاً فاکتور V نامیده می شود) (۳) هر دو.

هرچند دو فاکتور در محیط غنی شده با خون حضور دارند بلاداگار گوسفندی باید به آهستگی حرارت داده شود تا مهارکننده های فاکتور V تخریب شوند و برای این منظور بلاداگار حرارت دیده (شکلات) برای جداسازی در شرایط آزمایشگاهی هموفیلوس استفاده می گردد.

ساختار دیواره سلولی هموفیلوس همان ساختار تیپیک سایر باسیل های گرم منفی می باشد. لیپوپلی ساکارید با فعالیت اندوتوکسینی در دیواره سلولی حضور دارد و پروتئین های اختصاصی گونه و اختصاصی سویه در غشاء خارجی یافت می شوند. آنالیز این پروتئین های اختصاصی سویه در بررسی اپیدمیولوژیکی با ارزش می باشند.

سطح بسیاری اما نه همه سویه های هموفیلوس آنفلوانزا با کپسول پلی ساکاریدی پوشیده شده است و ۶ سروتیپ آنتی ژنتیک (a تا f) تشخیص داده شده اند. قبل از معرفی واکسن هموفیلوس سروتیپ b هموفیلوس آنفلوانزا مسئول بیش از ۹۵٪ همه عفونت های تهاجمی هموفیلوس بود. بعد از استفاده از واکسن بر ضد آنتی ژن کپسولی تیپ b ،بیشتر بیماری های ایجاد شده به وسیله این سروتیپ ناپدید شدند. اخیراً سروتیپ های c و f و هموفیلوس آنفلوانزای بدون کپسول مسئول بیشتر بیماری های هموفیلوس آنفلوانزا هستند.

علاوه بر تفاوت های سرولوژیکی هموفیلوس آنفلوانزا، این گونه را به هشت بیوتیپ (I تا VIII) بر اساس سه واکنش بیوشمیایی زیر تقسیم می کنند: تولید ایندول، فعالیت اوره آز و فعالیت اورنیتین دکربوکسیلاز. تفکیک این بیوتیپ ها برای اهداف اپیدمیولوژیکی مفید می باشند. در نهایت هموفیلوس آنفلوانزا به بیوگروه هایی تقسیم شده است. این تقسیمات برای اهداف بالینی مفید هستند. اگر چه بیوگروه اجیپتیکوس و هموفیلوس آنفلوانزا بیوتیپ III پروفایل بیوشیمیایی یکسانی دارند ولی آنها را می توان بر اساس موارد زیر تشخیص داد: (۱) ماهیت علایم بیماری (۲) خصوصیات رشد در شرایط آزمایشگاهی آنها (۳) ماهیت پروتئین غشاء خارجی.

به طور خلاصه هموفیلوس آنفلوانزا با روش های زیر تقسیم بندی می شود: (۱) سروتیپ های a تا f بر مبنای حضور آنتی ژن کپسولی (تیپ b مهم تر است). (۲) بیوتیپ های I تا VIII (بر مبنای خصوصیات بیوشیمیایی). (۳)بیوگروه ها (بر مبنای خصوصیات کلینیکی).

کادر ۴-۱۳ خلاصه ای از هموفیلوس	
فیزیولوژی و ساختار باسیل های گرم منفی کوچک، پلی مورف (یا کوکوباسیل کوچک) بی هوازی اختیاری، تخمیر کننده اکثر گونه ها به فاکتور X و / یا V برای رشد نیاز دارند. هموفیلوس آنفلوانزا از لحاظ سرولوژیکی به انواع (a تاf) و از لحاظ بیوشیمیایی به (بیوتایپ های I تا VIII) و از لحاظ کلینیکی به (بیوگروه اجپتیکوس) تقسیم میشود. **ویرولانس** هموفیلوس آنفلوانزا تیپ b از لحاظ ویرولانسیته از همه بیماریزاتر است که به دلیل کپسول PRP یا پلی ریبیتول فسفات می باشد. هموفیلوس به سلول های میزبان از طریق پیلی و ساختارهای غیر پیلی متصل می شود. **اپیدمیولوژی** هموفیلوس بدون کپسول عموماً درانسان کلینزه می شود. گونه های کپسول دار هموفیلوس به ویژه هموفیلوس آنفلوانزای تیپ b از اعضای غیر شایع فلور طبیعی هستند. بیماری ناشی از هموفیلوس آنفلوانزای تیپ b عمدتاً مشکل شیرخوران است و در جمعیت های مصون بیماری حذف شده است.بیماری هموفیلوس دوکره ای در ایالات متحده شایع نیست. به استثنای هموفیلوس دوکره ای که از طریق تماس جنسی منتشر می شود اکثر عفونت های هموفیلوس به وسیله فلور فرد بیمار (عفونت های درون زاد) ایجاد می گردد.	بیماران در معرض خطر آنهایی هستند که سطح آنتی بادی های محافظتی (مانند نقص کمپلمان) به حد کافی نیست و آنهایی که تحت اسپلنکتومی واقع شده اند. **بیماری ها** (رجوع شود به جدول ۶-۱۳) **تشخیص** میکروسکوپ روش مناسبی برای شناسایی هموفیلوس آنفلوانزا در CSF ، مایع سینوویال و نمونه های تنفسی تحتانی است. کشت بر روی شکلات آگار انجام می شود. روش های شناسایی آنتی ژن برای هموفیلوس آنفلوانزای تیپ b به دنبال تولید واکسن (HIB) علیه این ارگانیزم کمتر مؤثر است. **درمان، پیشگیری و کنترل** عفونت های هموفیلوس با سفالوسپورین های وسیع الطیف، آزیتروماییسین یا فلوروکوینولون ها درمان می شوند. بسیاری از سویه ها به آمپی سیلین مقاوم هستند. ایمونیزاسیون فعال با واکسن های کونژوگه PRP مانع اکثر عفونت های هموفیلوس آنفلوانزای تیپ b می شود. پروفیلاکسی با ریفامپین برای حذف حاملین هموفیلوس آنفلوانزا در اطفال در معرض خطر بیماری استفاده می شود.

پاتوژنز و ایمنی

گونه های هموفیلوس خصوصاً هموفیلوس پارا آنفلوانزا و هموفیلوس آنفلوانزا بدون کپسول مجرای تنفسی فوقانی همه افراد را در طی چند ماه اول زندگی کلنیزه می کنند. این ارگانیسم ها می توانند به طور ناحیه ای منتشر شوند و عامل بیماری در گوش ها (التهاب گوش میانی) سینوس ها (سینوزیت) و مجرای تنفسی تحتانی (برونشیت، پنومونی) باشند. لیکن عفونت منتشر نسبتاً ناشایع است. در مقایسه، هموفیلوس آنفلوانزای کپسول دار (مخصوصاً سروتیپ b ، بیوتیپ I)، در مجرای تنفسی فوقانی ناشایع می باشد و یا به تعداد بسیار کمی وجود دارد ولی عامل شایع بیماری در کودکان است (مثلاً مننژیت، اپی گلوتیت، لارنژیت مسدود کننده، سلولیت). ادهسین های غیر پیلی و پیلی کلنیزاسیون هموفیلوس آنفلوانزا را در نازوفارنکس میانجی گری می کنند. ترکیبات دیواره سلولی باکتری (مانند لیپوپلی ساکارید و گلیکوپپتید با وزن مولکولی پایین) عملکرد مژک ها را مختل می کنند که منجر به آسیب اپی تلیوم تنفسی می شود. باکتری ها می توانند پس از آن هم از میان سلول های اپی تلیال و هم سلول های اندوتلیال عبور کرده و وارد جریان خون شوند. در غیاب آنتی بادی های اپسونیک اختصاصی بر ضد کپسول پلی ساکاریدی. باکتریمی بسیار شدیدی می تواند اتفاق بیفتد که همراه با انتشار به مننژ و دیگر مناطق دور بدن می باشد.

فاکتور ویرولانس اصلی در هموفیلوس آنفلوانزای تیپ b کپسول پلی ساکاریدی است که شامل ریبوز، ریبیتول و فسفات (اغلب به پلی ریبو ریبیتول فسفات [PRP] معروف است) می باشد. آنتی بادی های ضد کپسولی عموماً فاگوسیت باکتری و فعالیت باکتریسیدال کمپلمان را تحریک می کنند. این آنتی بادی ها در نتیجه عفونت طبیعی، واکسیناسیون با PRP خالص یا انتقال پاسیو آنتی بادی توسعه می یابند. شدت بیماری های سیستمیک وابسته به میزان پاکسازی باکتری از جریان خون می باشد. ریسک مننژیت و اپی گلوتیت به طور چشمگیری در بیمارانی که بر ضد PRP هیچ آنتی بادی ندارند، کسانی که مبتلا به نقص کمپلمان هستند و کسانی که تحت اسپلنکتومی قرار گرفته اند بالاتر می باشد. ترکیب لیپید A لیپوپلی ساکارید التهاب مننژ در حیوان مدل آزمایشگاهی را افزایش می دهد و ممکن است مسئول آغاز این پاسخ در انسان باشد. IgA1 پروتئاز به وسیله هموفیلوس آنفلوانزا تولید می گردد (هم سویه های کپسول دار و هم بدون کپسول) و ممکن است کلنیزاسیون ارگانیسم روی سطوح مخاطی را با ایجاد اختلال در ایمنی هومورال تسهیل کند.

اپیدمیولوژی

گونه های هموفیلوس تقریباً در همه افراد حضور دارند. اغلب ایزوله ها، هموفیلوس آنفلوانزای بدون کپسول هستند که همراه با سویه های کپسول دار می باشند. هموفیلوس آنفلوانزای تیپ b سروتیپ شایع تری است که عامل بیماری های سیستمیک می باشد هر چند این باکتری به ندرت از بچه های سالم جدا می شود (این حقیقت ویرولانس باکتری را تأیید می کند)، در حالی که هموفیلوس پاراآنفلوانزا 10% فلور باکتری بزاق را تشکیل می دهد و سایر گونه ها *هموفیلوس آفروفیلوس*، *هموفیلوس پارافروفیلوس*، *هموفیلوس سگنیس* غالباً با پلاکهای دندانی و بیماری های دهان و دندان همراه می باشند. گونه های هموفیلوس همچنین می توانند از مجرای گوارشی و مجرای تناسلی- ادراری جدا شوند ولی به طور تیپیک تعداد آنها نسبتاً کم است.

اپیدمیولوژی بیماری های هموفیلوسی به طور برجسته ای تغییر کرده است. قبل از ارائه واکسن تیپ b *هموفیلوس آنفلوانزای* کونژوگه به طور تخمینی ۲۰۰۰۰ مورد بیماری هموفیلوس آنفلوانزای تیپ b تهاجمی به طور سالیانه در کودکان کمتر از ۵ سال رخ می داد. در کشوری مانند امریکا اولین واکسن پلی ساکاریدی علیه هموفیلوس آنفلوانزای تیپ b برای کودکان کمتر از ۱۸ ماه (جمعیتی که بالاترین ریسک خطر بیماری را دارند) ایجاد مصونیت نکرده بعلت تأخیر طبیعی در بلوغ پاسخ های ایمنی به آنتی ژن های پلی ساکاریدی است. واکسن های حاوی آنتی ژن های PRP تخلیص شده با پروتئین های حامل کونژوگه شدند (مانند توکسوئید دیفتری، توکسوئید کزاز، پروتئین غشا خارجی مننگوکوک) که پاسخ آنتی بادی محافظت کننده در نوزادان ۲ ماهه یا بالاتر ایجاد می کند. به علاوه بیماری های هموفیلوس آنفلوانزا تهاجمی ایجاد شده در اثر سایر سروتیپ های باکتری کپسول دار و سویه های بدون کپسول امروزه به نسبت، شایع تر از سروتیپ b شده اند. هموفیلوس آنفلوانزای تیپ b در بسیاری از کشورهای دنیا از جمله ایران مهم ترین پاتوژن کودکان باقی مانده است.

عفونت های گوش و سینوس به وسیله هموفیلوس های دیگر در اطفال ایجاد می شود، ولی می توانند در بزرگسالان هم رخ دهند. بیماری های ریوی به طور شایع افراد مسن را تحت تأثیر قرار می دهند خصوصاً کسانی که سابقه بیماری ریوی غیر مشهود دارند و یا شرایط ایجادکننده آسپیراسیون پیش بیاید (مانند الکلسیم، تغییرات هوشیاری).
هموفیلوس دوکره ای عامل مهم اولسرهای تناسلی (شانکروئید) در آفریقا و آسیا است ولی در اروپا و آمریکای شمالی کمتر شایع است.

بیماری های کلینیکی

سندروم های کلینیکی دیده شده در بیماران مبتلا به عفونت های هموفیلوس آنفلوانزا در شکل ۹-۱۳ ارائه شده است. بیماری های ایجاد شده به وسیله تمامی گونه های هموفیلوس در بخش زیر توضیح داده می شوند.

مننژیت

هموفیلوس آنفلوانزای تیپ b شایع ترین عامل مننژیت کودکان بود ولی این وضعیت هنگامی که واکسن های کونژوگه به طور وسیع استفاده شدند سریعاً تغییر کرد. بیماری در افراد غیر ایمن نتیجه انتشار از ارگانیسم از نازوفارنکس به خون می باشد و نمی توان آن را از نظر بالینی از سایر موارد مننزیت باکتریال تمیز داد. اولین علامت سابقه ۳-۱ روزه بیماری تنفسی فوقانی ملایم است که بعد از آن علائم و نشانه های مننژیت ظاهر می گردد. میزان مرگ و میر کمتر از ۱۰٪ در افرادی که درمان مناسب دریافت کرده اند می باشد و بر طبق مطالعات دقیق انسیدانس عوارض جانبی عصبی جدی پایین است (در مقابل در مطالعات اولیه انسیدانس ۵۰٪ آسیب های جدی ماندگار در کودکان غیر ایمن دیده شده است).

اپی گلوتیت

این بیماری با سلولیت و تورم بافت بالای گلوت مشخص می شود. به عنوان یک بیماری تهدید کننده زندگی مشخص می شود. اگر چه اپی گلوتیت بیماری اطفال است، پیک انسیدانس این بیماری در طی زمان قبل از واکسیناسیون در کودکان ۴-۲ ساله بوده است. در حالی که پیک انسیدانس مننژیت در سن ۱۸-۳ ماهگی دیده شده بود. کودکان مبتلا به اپی گلوتیت فارنژیت، تب و مشکل تنفسی دارند که می تواند سریعاً به انسداد کامل راه های هوایی و مرگ منجر می شود. از زمان ارائه واکسن، انسیدانس این بیماری نیز به طور بر جسته ای در کودکان کاهش یافته و نسبتاً در بالغین نادر باقی مانده است.

کادر ۵-۱۳ پاستورلاسیه: خلاصه ای از علایم بالینی
هموفیلوس آنفلوانزا مننژیت: یک عفونت اولیه در بچه هایی که ایمیونیزاسیون دریافت نکرده اند که با تب، سر درد شدید و علائم سیستمیک مشخص می شود. **اپی گلوتیت:** عفونت اولیه در بچه هایی که ایمیونیزاسیون دریافت نکرده اند که با فارنژیت اولیه، تب، اشکال در تنفس مشخص می شود و به سمت سلولیت و تورم بافت های فوقانی حلق پیشرفت می کند که می تواند همراه با انسداد راه های هوایی باشد. **پنومونی:** التهاب و کدورت ریه ها که به صورت اولیه در افراد مسن تر با بیماری ریوی مزمن زمینه ای؛ که مشخصاً توسط گونه های طبقه بندی نشده ایجاد می شود. **هموفیلوس اجیپتیکوس** **کونژنکتیویت:** یک کونژنکتیویت حاد چرکی (چشم صورتی). **هموفیلوس دو کره ای**

شانکروئید: بیماری منتقله از راه جنسی که با پاپول های دردناک با پایه اریتماتوز که به سمت یک زخم دردناک پیشرفت می کند و همراه با لنفادنوپاتی است.

هموفیلوس آفروفیلوس

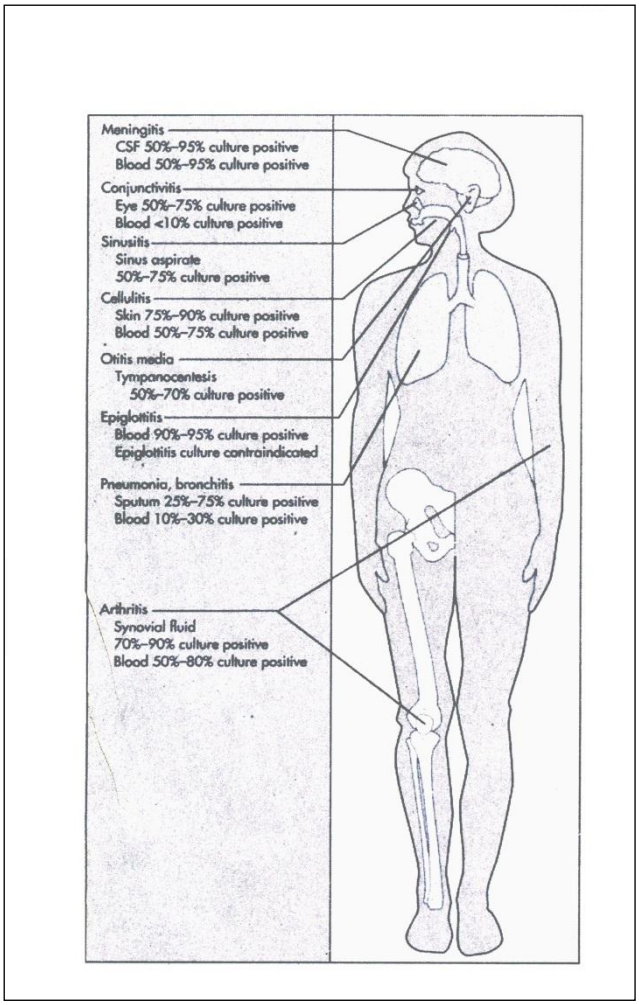
اندوکاردیت: مسئول فرم تحت حاد اندوکاردیت در بیماران با آسیب های زمینه ای به دریچه های قلب.

اکتینوباسیلوس اکتینومایستم کومیتانس

اندوکاردیت: مانند هموفیلوس آفروفیلوس

پاستورلا مولتوسیدا

زخم گاز گرفتگی: شایع ترین تظاهر زخم گازگرفتگی سگ و گربه های آلوده می باشد: مخصوصاً با گازگرفتگی گربه همراه است، چون زخم ها عمیق و به سختی تمیز و ضد عفونی می شوند.



شکل۹-۱۳ . عفونتهای ناشی از هموفیلوس انفلوانزا.

سلولیت:

مانند مننژیت و اپی گلوتیت، سلولیت بیماری اطفال است که در نتیجه *هموفیلوس آنفلوانزا* که به طور وسیعی به وسیله واکسن محدود شده ایجاد می گردد. هنگامی که این بیماری دیده می شود بیمار تب دارد و سلولیت با توسعه نواحی آبی مایل به قرمز روی گونه و مناطق پری اوربیتال مشخص می شود. تشخیص به وسیله تظاهرات بالینی تیپیک نزدیک شدن سلولیت به مخاط دهان و عدم وجود مدرکی مبنی بر واکسیناسیون کودک انجام می شود.

آرتریت

قبل از ظهور واکسن های کونژوگه شایع ترین شکل آرتریت در کودکان کمتر از ۲ سال، عفونت مفصل بزرگ ثانویه به انتشار باکتریمیک *هموفیلوس آنفلوانزای* تیپ b بود. بیماری در کودکان بزرگ تر و بزرگسالان رخ می دهد ولی بسیار ناشایع است و به طور کلی بیماران دارای نقص ایمنی و بیمارانی که سابقه آسیب مفصلی دارند را تحت تأثیر قرار می دهد.

اوتیت، سینوزیت و بیماری های دستگاه تنفسی تحتانی

سویه های بدون کپسول هموفیلوس آنفلوانزا بیوتیپ II و III پاتوژن های فرصت طلبی هستند که می توانند باعث عفونت راه های هوایی فوقانی و تحتانی شوند. اغلب مطالعات نشان می دهد که هموفیلوس آنفلوانزا و استرپتوکوکوس پنومونیه دو عامل شایع اوتیت حاد و مزمن و سینوزیت هستند. پنومونی اولیه در کودکان و بزرگسالانی که عملکرد ریوی طبیعی دارند ناشایع است. این ارگانیسم ها به طور شایع بیمارانی را که بیماری های ریوی مزمن (شامل سیستیک فیبروزیس) دارند کلنیزه کرده و اغلب با پیشرفت برونشیت و پنومونی واضح همراه می باشند.

کونژنکتیویت

هموفیلوس اجیپتیوس که غالباً **باسیل کخ- ویکس** نامیده می شود عامل کونژنکتیویت چرکی است. این باکتری مسری است و در اپیدمی ها مخصوصاً ماه های گرم سال دیده می شود.

تب پورپورا دهنده برزیلی

هموفیلوس آنفلوانزا، بیوگروه اجیپتیکوس (ارگانیسمی که از هموفیلوس اجیپتیکوس متفاوت است، عامل بیماری تب پورپورا دهنده برزیلی است. این بیماری، بیماری اطفال است که به وسیله – کونژنکتیویت اولیه- با تب ناگهانی شدید و در طی چند روز بعد، تهوع و درد شکم مشخص می گردد. در بیماران درمان نشده پتشی، پورپورا و شوک سریعاً منجر به مرگ می گردد. پاتوژنز این بیماری و خصوصیات بیماری زایی اختصاصی میکروارگانیسم به خوبی شناسایی نشده است.

شانکروئید

شانکروئید- بیماری مقاربتی است که اغلب در مردان تشخیص داده می شود و احتمالاً به این علت است که خانم ها می توانند بیماری مخفی یا بدون علامت داشته باشند. تقریباً ۵ تا ۷ روز بعد از تماس، پاپول حساس با پایه اریتماتوز روی نواحی مقعدی یا تناسلی ایجاد می گردد. سپس بعد از دو روز ضایعه زخمی شده و دردناک می گردد و لنفادنوپاتی کشاله ران اغلب ظاهر می گردد. دیگر عوامل ایجادکننده زخم های تناسلی مانند سیفلیس و بیماری هرپس سیمپلکس باید رد شوند.

سایر عفونت ها

دیگر گونه های هموفیلوس می توانند عامل عفونت های فرصت طلبی مانند اوتیت، کونژنکتیویت، سینوزیت، مننژیت و آبسه های دندانی باشند. بعضی گونه ها مانند *هموفیلوس آفروفیلوس* می توانند از دهان به جریان خون منتشر شده و سپس دریچه های آسیب دیده قلب را عفونی کرده و منجر به اندوکاردیت تحت حاد شوند تشخیص اندوکاردیت تحت حاد در آزمایشگاه مشکل است.

تشخیص آزمایشگاهی

جمع آوری نمونه و انتقال

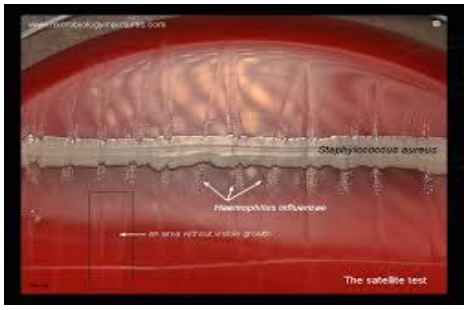
برای تشخیص هموفیلوس عامل مننژیت لازم است نمونه های خون و CSF (مایع مغزی- نخاعی) جمع آوری شوند. تقریباً 10^7 باکتری در هر میلی لیتر CSF در بیماران مبتلا به مننژیت درمان نشده وجود دارد. [۲-۱ میلی لیتر مایع به طور کلی برای آزمایش میکروسکوپی کشت و تست های آشکارسازی آنتی ژن کافی می باشد.] کشت های خون نیز باید برای تشخیص اپی گلوتیت، سلولیت، آرتریت یا پنومونی انجام شوند. کشت کمتر مفید است لیکن برای تشخیص بیماری های مجرای تنفسی فوقانی موضعی (مانند سینوزیت، اوتیت) کشت مواد به دست آمده با آسپیراسیون مستقیم با سوزن برای تأیید قطعی میکروبیولوژیکی این بیماری ها ضروری می باشد. نمونه ها نباید از فارنکس جلویی در بیماران مشکوک به اپی گلوتیت جمع آوری شوند زیرا این عمل ممکن است سرفه را تحریک کرده و باعث مسدود شدن راه های هوایی گردد. نمونه برای تشخیص هموفیلوس دوکره ای باید به وسیله سوآب مرطوب از پایه یا حاشیه زخم جمع آوری شود. باید به آزمایشگاه اطلاع داده شود که مشکوک به این ارگانیسم هستیم زیرا تکنیک های کشت اختصاصی برای جداسازی این ارگانیسم باید استفاده شود.

میکروسکوپی

اگرآزمایش میکروسکوپی به دقت انجام شود تشخیص گونه ای هموفیلوس در نمونه ای بالینی هم اختصاصی و هم حساس می باشد. کوکوباسیل های گرم منفی کوچک می تواند در ۸۰٪ نمونه های CSF از بیماران مبتلا به مننژیت هموفیلوسی درمان نشده تشخیص داده شود (شکل۱۰-۱۳). آزمایش میکروسکوپی نمونه های رنگ آمیزی شده بارنگ گرم نیز برای تشخیص سریع ارگانیسم در آرتریت و بیماری های مجرای تنفسی تحتانی مفید می باشد.

کشت

جداسازی هموفیلوس آنفلوانزا از نمونه های کلینیکی تلقیح شده به محیط های غنی شده با فاکتورهای رشدی نسبتاً راحت می باشد. شکلات آگار یا لوینتال آگار در اکثر آزمایشگاه ها استفاده می شوند. لیکن اگر شکلات آگار در حین تهیه، زیاد حرارت ببیند فاکتور V خراب می شود و گونه های هموفیلوس (هموفیلوس آنفلوانزا، هموفیلوس پاراآنفلوانزا و هموفیلوس اجیپتوس) که به این فاکتور رشدی نیاز دارند رشد نخواهند کرد. بنابراین هر محیط تهیه شده باید قبل از استفاده تست شود. باکتری ها بعد از ۲۴ ساعت به صورت کلنی های ۲-۱ میلیمتری، نرم و مات ظاهر می شوند. همچنین آنها را می توان با رشد اطراف کلنی های استافیلوکوکوس اورئوس روی بلادآگار حرارت ندیده تشخیص داد (**پدیده اقماری**) (شکل ۱۰-۱۳). استافیلوکوک ها فاکتورهای رشد مورد نیاز را به وسیله لیز اریتروسیت ها در محیط و آزادسازی فاکتور V داخل سلولی مهیا می کند. کلنی های هموفیلوس آنفلوانزا در این کشت ها کوچکتر از روی شکلات آگار است زیرا مهارکننده های فاکتور V غیر فعال شده اند.



شکل۱۰-۱۳ پدیده اقماری استاف اورئوس فاکتورهای NAD یا V را به داخل محیط ترشح کرده که فاکتور مناسبی برای هموفیلوس آنفلوانزا محسوب می شود (کلونی کوچک در اطراف کلونی استاف اورئوس)

رشد هموفیلوس در کشت های خون به طور کلی با تأخیر صورت می گیرد زیرا محیط های مایع کشت خون تجاری با غلظت اپتیمم فاکتورهای X و V کامل نشده اند. به علاوه فاکتورهای رشد فقط هنگامی که سلول های خون لیز شوند آزاد می گردند اما مهارکننده های فاکتور V حاضر در محیط می تواند بازیافت باکتری را به تأخیر اندازد. ایزوله های *هموفیلوس آنفلوانزا* اغلب در کشت های خون در شرایط بی هوازی بهتر رشد می کند زیرا تحت این شرایط ارگانیسم ها برای رشد به فاکتور X نیاز ندارند.

هموفیلوس اجیپتیوس و *هموفیلوس دوکره ای* مشکل پسند هستند و به شرایط رشد اختصاصی نیاز دارند. به منظور جدا نمودن هموفیلوس اجیپتیوس به محیط شکلات آگار به همراه ایزو ویتالکس در مدت ۴-۲ روز و برای تشخیص *هموفیلوس دوکره ای* به کشت ۷ روزه در محیط شکلات آگار به همراه هموگلوبین، ایزوویتالکس و وانکومایسین در ۳۳ درجه سانتیگراد تیاز است .

آشکارسازی آنتی ژن

آشکارسازی ایمونولوژیکی آنتی ژن *هموفیلوس آنفلوانزا* خصوصاً آنتی ژن کپسولی PRP راه سریع و حساسی برای تشخیص بیماری های هموفیلوس آنفلوانزای تیپ b است. PRP می تواند با آگلوتیناسیون ذره ای تشخیص داده شود که کمتر از 1 ng/ ml از PRP را می تواند آشکار کند. در این تست ذرات لاتکس پوشیده شده با آنتی بادی با نمونه بالینی مخلوط می گردد اگر PRP وجود داشته باشد آگلوتیناسیون رخ می دهد. آنتی ژن می تواند در CSF و ادرار آشکار شود (در جایی که آنتی ژن دست نخورده حذف می گردد). این روش کاربرد محدودی دارد زیرا فقط می تواند *هموفیلوس آنفلوانزای* تیپ b را مشخص کند. سایر سروتیپ های کپسولی و سویه های بدون کپسول واکنش مثبت نمی دهند.

تشخیص

هموفیلوس آنفلوانزا با توجه به نیاز به فاکتورهای X و V و یا هر دو و تست های بیوشیمیایی(نیاز به دی اکسید کربن وتخمیر قند های مختلف) جدول ۷-۱۳ شناسایی می شود. ساب گروه کردن هموفیلوس آنفلوانزا می تواند با بیوتیپینگ، خصوصیات الکتروفورزی آنتی ژن های پروتئینی غشا و آنالیز توالی اسیدنوکلئیک اختصاصی سویه انجام شود.

جدول ۷-۱۳ ویژگی افتراقی انواع هموفیلوس

ارگانیسم	کاتالاز		نیازمندی به فاکتور		افزایش رشد				تخمیر	
	x	v	با CO_2	گلوکز	سوکروز	لاکتوز	مانوز	گزیلوز		
هموفیلوس Haemophilus										
هموفیلوس آنفلوانزا H.influenzae	+	+	+	+	−	+	−	−	+	
هموفیلوس اجیپتیکوس H.aegyptius	+	+	+	+	−	+	−	−	−	
هموفیلوس دو کره ای H.ducreyi	−	+	−	−	−	−	−	−	−	
هموفیلوس پاراآنفلوانزا H.parainfluenzae	+/−	−	+	−	+	+	−	+	−	
هموفیلوس آفروفیلوس H.aphrophilus	−	−	−	−	+	+	+	+	−	

درمان، پیشگیری و کنترل

بیماران مبتلا به عفونت های سیستمیک هموفیلوس آنفلوانزا به درمان آنتی میکروبیال مناسب نیاز دارند زیرا میزان مرگ ومیر در بیماران مبتلا به مننژیت یا اپی گلوتیت تقریباً ۱۰۰٪ است. عفونت های جدی و سخت با سفالوسپورین های وسیع الطیف(نسل سوم) درمان می گردند. عفونت های کم خطر مانند سینوزیت و اوتیت می توانند با آمپی سیلین (اگر حساس باشد – تقریباً ۳۰٪ سویه ها مقاوم اند)، سفالوسپورین ، ازیترومایسین یا یک فلوروکینولون درمان شوند. اکثر ایزوله های *هموفیلوس دوکره ای* به اریترومایسین حساس هستند به همین دلیل داروی پیشنهادی برای درمان است. اولین اقدام برای پیشگیری از بیماری های هموفیلوس آنفلوانزای تیپ b از طریق ایمن سازی فعال با PRP کپسولی تخلیص شده می باشد.

همان طور که قبلاً بحث شد استفاده از واکسن های کونژوگه به طور بارز در کاهش انسیدانس بیماری های هموفیلوس آنفلوانزای تیپ b و کلونیزاسیون موفقیت آمیز بوده است. به طور رایج پیشنهاد می گردد که بچه ها قبل از ۶ ماهگی سه دوز واکسن دریافت کنند و با دوزهای یادآور پیگیری شوند.

پیشگیری آنتی بیوتیکی برای حذف حاملین هموفیلوس آنفلوانزای تیپ b در کودکان در معرض خطر برای بیماری (مانند کودکان کمتر از ۲ سال در خانواده یا مهد کودک هایی که بیماری سیستمیک اثبات شده)استفاده می گردد. از ریفامپین در این موارد استفاده می گردد.

اکتینوباسیلوس

گونه های اکتینوباسیلوس باسیل های گرم منفی بی هوازی اختیاری کوچکی هستند که به آهستگی رشد می کنند (به طور کلی به ۳-۲ روز انکوباسیون نیاز دارند). *اکتینوباسیلوس اکتینومایستم کومیتانس*[1] مهم ترین پاتوژن انسانی است و با سایر گونه ها به ندرت مواجه می شویم (جدول ۸-۱۳). نام باکتری از این مسئله منشأ گرفته است که این ارگانیسم اغلب با اکتینومایسس ها همراه است. کومیتانس از کلمه لاتین به معنی همراهی کردن گرفته شده است.

اعضاء جنس اکتینوباسیلوس اوروفارنکس انسان ها و حیوانات را کلونیزه می کنند و مسئول التهاب دهانی لثه، اندوکاردیت، عفونت های زخم گازگرفتگی و عفونت های فرصت طلب می باشند. *اکتینوباسیلوس اکتینومایستم کومیتانس* عامل نسبتاً ناشایع اندوکاردیت باکتریایی تحت حاد است. در افرادی که این بیماری اتفاق می افتد به طور تیپیک بیماری دریچه قلب از پیش به وجود آمده و مدرکی مبنی بر بیماری دهان (مانند التهاب لثه، آبسه های دهانی، بهداشت ضعیف دهانی) وجود دارد. ارگانیسم از اوروفارنکس از طریق جریان خون منتشر می شود و به دریچه آسیب دیده قلب می چسبد. مشخصه جالب اکتینوباسیلوس ها این است که باکتری ها چسبنده هستند و به سطح بطری های کشت خون و پلیت آگار با همان روشی که به دریچه قلب آسیب دیده می چسبند اتصال می یابند. سویه های بیماری زای *اکتینوباسیلوس اکتینومایستم کومیتانس* لکوسیدین تولید می کنند که باعث ایجاد حفره در نوتروفیل شده و باعث دگرانولاسیون لیزوزوم ها شده و در نهایت منجر به التهاب بافت می شود.

1- Actinobacillus actinomycetemcomitans

جدول ۸-۱۳ گونه های اکتینوباسیلوس مرتبط با بیماری		
گونه ها	**بیماری های اولیه**	**کثرت وقوع درمان**
اکتینوباسیلوس اکتینومایستم کومیتانس A.actinomycetemcomitans	پریودونیت، اندوکاردیت، عفونت های ناشی از زخم گاز گرفتگی	شایع
اکتینوباسیلوس اکویولی A.equuli	عفونت های گاز گرفتگی	نادر
اکتینوباسیلوس هومینیس A.hominis	عفونت های فرصت طلب (باکتریمی، پنومونی)	نادر
اکتینوباسیلوس لیگنیرسی A.lign	عفونت های گاز گرفتگی	نادر
اکتینوباسیلوس اوره آ A.ureae	عفونت های فرصت طلب (باکتریمی، مننژیت، پنومونی)	نادر

پاستورلا

پاستورلاها کوکوباسیل های تخمیر کننده بی هوازی اختیاری کوچکی هستند که به طور شایع به عنوان همزیست در اوروفارنکس حیوانات سالم یافت می شوند (شکل ۱۱-۱۳). اغلب عفونت های انسانی ناشی از برخورد با حیوان می باشد (مانند گازگرفتگی حیوان، خراش یا غذای مشترک). پاستورلا مولتوسیدا[2] و پاستورلاکنیس[3] پاتوژن های انسانی می باشند. سایر گونه ها به ندرت مسئول عفونت در انسان می باشند (جدول ۹-۱۳).

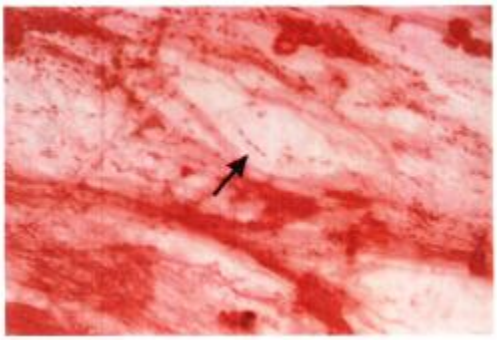
سه شکل عمومی بیماری گزارش شده است: (۱) سلولیت منطقه ای و لنفادنوپاتی که بعد از گازگرفتگی یا خراش حیوان رخ می دهد (پاستورلا مولتو سیدا از برخورد با گربه یا سگ، پاستورلاکنیس از سگ ها). (۲) نوعی بیماری مجرای تنفسی مزمن در بیماران مبتلا به اختلال عملکرد ریوی (احتمال می رود کلنیزاسیون اوروفارنکس بیمار به آسپیراسیون ترشحات دهان وابسته باشد). (۳) عفونت سیستمیک در افراد دچار نقص ایمنی خصوصاً آنها که بیماری کبدی شدید دارند.

پاستورلا مولتوسیدا به خوبی روی بلادآگار و شکلات آگار رشد می کند ولی روی مک کانکی آگار و سایر محیط های انتخابی تیپیک برای باسیل های گرم منفی به طور ضعیف رشد می کند. بعد از گذشت یک شب انکوباسیون روی بلادآگار کلنی های بزرگ با اقوام کره ای با بوی پوسیدگی که به واسطه تولید ایندول ایجاد می گردد ظاهر می شوند. آنها می توانند به راحتی از سایر پاستورلاسیه ها تشخیص داده شوند (بر اساس مشخصات جدول ۹-۱۳). پاستورلا مولتوسیدا به آنتی بیوتیک های متنوعی حساس است. پنی سیلین داروی انتخابی است و ماکرولیدها، تتراسیکلین، سفالوسپورین ها یا فلوروکوینولون موارد قابل استفاده فرعی می باشند. پنی سیلین های نیمه سنتتیک (اگزاسیلین) و نسل اول سفالوسپورین ها و آمینوگلیکوزیدها فعالیت کمی دارند.

جدول ۹-۱۳ گونه های پاستورلا مرتبط با بیماری انسانی			
گونه ها	**بیماری های اولیه**	**کثرت وقوع**	**درمان**
پاستورلا مولتوسیدا P.multocida	عفونت های زخم ناشی از گازگرفتگی، بیماری ریوی مزمن، باکتریمی و مننژیت	شایع	پنی سیلین تتر اسیکلین - سفالوسپورین فلوروکینولون
پاستورلا کانیس P.canis	عفونت های زخم ناشی از گازگرفتگی	غیر شایع	

1. *Pasteurella multocida*
2. *Pasteurella canis*

پاستورلا بتی‌یا P.bettyae	عفونت های فرصت طلب، (آبسه، عفونت های زخم ناشی از گازگرفتگی، عفونت های اوروژنیتال، باکتریمی)	نادر
پاستورلا داگماتیس P.dagmatis	عفونت های زخم ناشی از گازگرفتگی	نادر
پاستورلا استوماتیس P.stomatis	عفونت های زخم ناشی از گازگرفتگی	نادر



شکل ۱۱-۱۳ پاستورلا مولتوسیدا در نمونه تنفسی حاصل از بیماری مبتلا به پنومونی

فصل چهاردهم
ویبریو و آئروموناس ، کمپیلوباکتر و هلیکوباکتر

اهداف فصل

دانشجویان با مطالعه این فصل قادر خواهند بود:

- در مورد خصوصیات ساختاری و کشت ویبریو و آئروموناس، کمپیلوباکتر و هلیکوباکتر توضیح دهند.
- اعضای جنسهای ویبریو و آئروموناس ، کمپیلوباکتر و هلیکوباکتر را نام ببرند.
- عوامل بیماریزایی ویبریو و آئروموناس ، کمپیلوباکتر و هلیکوباکتر را شرح دهند.
- پاتوژنز و بیماریهای ناشی از ویبریو و آئروموناس ، کمپیلوباکتر و هلیکوباکتر را شرح دهند.
- روشهای تشخیص، درمان و پیشگیری عفونتهای ویبریو و آئروموناس ، کمپیلوباکتر و هلیکوباکتر را توضیح دهند.

ویبریو و آئروموناس

دومین گروه عمده از باسیل های گرم منفی، بی هوازی اختیاری شامل جنس های ویبریو و آئروموناس است. این ارگانیسم ها را با هم در خانواده ویبریوناسه دسته بندی کرده‌اند و بر اساس واکنش مثبت اکسیداز و داشتن فلاژل قطبی از انتروباکتریاسیه مجزا می باشند. این ارگانیسم ها را به دلیل اینکه اساساً در آب یافت می شوند و عامل بیماری دستگاه گوارش به شمار می‌آیند با هم رده بندی کرده اند. تکنیک های بیولوژی مولکولی ثابت کرد، که این جنس ها هر کدام متعلق به خانوادهٔ جداگانه‌ای می‌باشند. ویبریو و آئروموناس امروزه به ترتیب در خانواده های ویبریوناسیه و آئروموناسیه رده بندی می‌شوند (جدول ۱-۱۴).

جدول۱-۱۴ آئروموناس ها و ویبریوهای مهم	
ارگانیسم	**تاریخچه و پیدایش**
ویبریو (Vibrio)	ویبریو، حرکت سریع یا ارتعاشی (حرکت سریع به دلیل وجود فلاژل های قطبی)
ویبریو کلرا (V.cholerae)	عامل وبا یا بیماری روده‌ای است
ویبریو پارا همولیتیکوس V.parahaemolyticus	لیز کننده خون
ویبریو ولنیفیکوس V.vulnificus	در ارتباط با عفونت های بارز در زخم
آئروموناس Aeromonas	باکتری های تولید کننده گاز
آئروموناس کاویه A.caviae	اولین جداسازی در خوکچه هندی
آئروموناس هیدروفیلا A.hydrophila	آب دوست
آئروموناس ورونی A.veronii	به نام باکتریولوژیست کاشف آن ورون

ویبریو (*Vibrio*)

جنس ویبریو شامل بیش از ۶۰ گونه است که به شکل باسیل منحنی شکل می باشند و ۱۰ گونه از آنها به عنوان عامل عفونت های انسانی به شمار می آیند (جدول۲-۱۴). ویبریو کلرا، ویبریو پاراهمولیتیکوس و ویبریو ولنیفیکوس شایع ترین آنها هستند.

جدول۲-۱۴ گونه های ویبریو مرتبط با بیماری انسانی

گونه ها	منبع عفونت	بیماری بالینی
ویبریو کلرا V.cholerae	آب، غذا	گاستروانتریت
ویبریو پاراهمولیتیکوس V.parahaemolyticus	صدف، آب دریا	گاستروانتریت، عفونت زخم، باکتریمی
ویبریو ولنیفیکوس V.vulnificus	صدف، آب دریا	باکتریمی، عفونت زخم، سلولیت
ویبریو آلژینولیتیکوس V.alginolyticus	آب دریا	عفونت زخم، اوتیت بیرونی
ویبریو هاروی V.harveyi	آب دریا	عفونت زخم، گازگرفتگی کوسه
ویبریو فلوویالیس V.fluvialis	غذای دریایی	گاستروانتریت، عفونت زخم، باکتریمی
ویبریو میچنیکوف V.metschnikovii	ناشناخته	باکتریمی
ویبریو میمیکوس V.mimicus	آب شیرین	گاستروانتریت، عفونت زخم، باکتریمی
ویبریو فورنیسی V.furnissii	آب دریا	گاستروانتریت
ویبریو سین‌سیناتینسیس V.cincinnatiensis	ناشناخته	باکتریمی، مننژیت

فیزیولوژی و ساختار

گونه های ویبریو می توانند در انواع مختلفی از محیط های ساده در محدوده دمای متوسط (C ۴۰-۱۴) رشد کنند. ویبریو کلرا در غیاب نمک قادر به رشد است اما اکثر گونه‌هایی که برای انسان پاتوژن هستند به نمک نیاز دارند (**هالوفیل**). ویبریو طیف وسیعی از PH (۶/۵ تا ۹) را تحمل می کند اما به اسید معده حساس است. اگر اسید معده کم شود یا خنثی شود، بیماران به عفونت های ویبریو بسیارحساس می شوند.

ویبریو دارای یک فلاژل قطبی است و پیلی های آن برای ویرولانس باکتری مهم هستند. برای مثال گونه ای از ویبریوکلرا، دارای پیلی هم تنظیمی با توکسین ۱ را دارد. همه گونه ها دارای لیپوپلی ساکارید حاوی لیپید A (اندوکسین)، هسته پلی ساکاریدی و زنجیره های پلی ساکاریدی O هستند. پلی ساکارید O برای تقسیم بندی گونه های ویبریو به سروتیپ ها استفاده می شوند: بیش از ۱۴۰ گروه سرمی از ویبریوکلراشناسایی شده است. ویبریوکلرا O_{12} و O_{129} توکسین وبا را تولید کرده و در ارتباط با اپیدمی وبا است. برای ویبریو کلرا ی O_1 سه سروتیپ شناخته شده اند: اینابا، اوگاوا، هیکوجیما.

هیکوجیما هر دو آنتی ژن مربوط به اوگاوا و اینابا را بیان می کند. دو بیوتیپ ویبریو کلرا، کلاسیک و التور است. این بیوتیپ ها بر اساس شباهت فنوتیپی و ویژگی های موروفولوژی تقسیم بندی شده اند. هفت پاندمی از فنوتیپ ویبریوکلرا در دنیا ثبت شده؛ که فنوتیپ کلاسیک ویبریوکلرا مسئول ۶ پاندمی از وبا بوده در حالی که مسئول پاندمی هفتم بیوتیپ التور بوده است.

ویبریو ولنیفیکوس و ویبریو کلرا non-O_1 کپسول پلی ساکاریدی دارند که در انتشار عفونت نقش مهمی دارد. ویبریوکلرا O_1 کپسول ندارد؛ در نتیجه عفونت ناشی از آن روده پخش نمی شود.

پاتوژنز و ایمنی

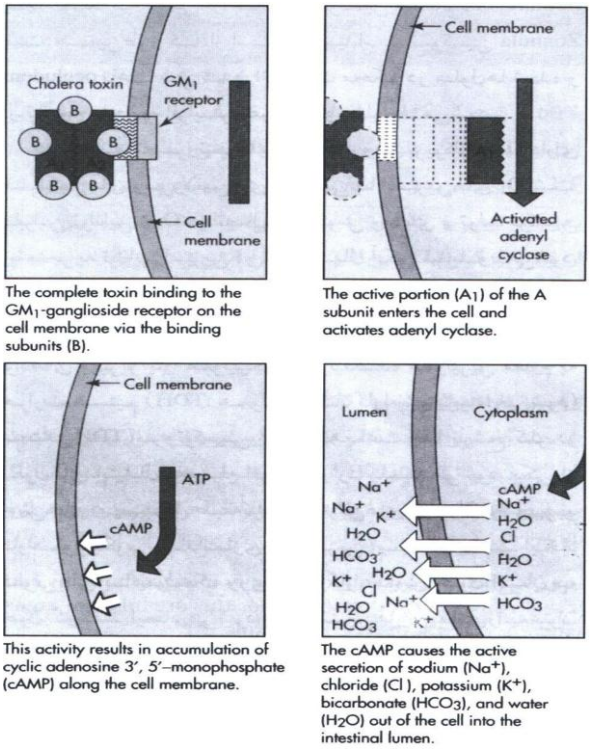
باکتریوفاژ دو زیر واحد توکسین وبا (Ctx B و Ctx A) را کد میکند. این باکتریوفاژ به کمک توکسین همراه پیلی (tcp) وارد باکتری شده و سپس داخل ژنوم آن می شود. باکتریوفاژ لیزوژن، حاوی سایر فاکتورهای ویرولانس نیز می باشد (جدول۳-۱۴). توکسین وبا دارای کمپلکس A-B است که از لحاظ ساختار و عملکرد شبیه انتروتوکسین حساس به حرارت E.coli می باشد. زیر واحد B به گیرنده گانگلیوزیدی GM_1 در سطح اپیتلیال روده کوچک متصل شده و زیر واحد A وارد سلول می شود و با پروتئین G که کنترل کننده آدنیلات سیکلاز می باشد واکنش داده و منجر به تبدیل ATP به c AMP می شود در نتیجه ترشحات آب و الکترولیت ها دیده می شود (شکل۱-۱۴). بیماران بیش از یک لیتر از مایعات بدن خود را در هر ساعت از دست می دهند. البته از دست دادن مایعات به طور نرمال منجر به دفع ارگانیسم از مجاری گوارشی می شود. ویبریو کلرا قادر است به وسیله پیلی هم تنظیمی با توکسین (co-regulated pili) به لایه سلول های موکوسی متصل شود. بنابراین regulated pilus از دو نظر مهم است که هم به عنوان گیرنده برای فاژ حمل کننده توکسین وبا و هم برای اتصال به سطح سلول های روده است.

در غیاب توکسین وبا، ویبریوکلرا O_1 هنوز می تواند اسهال ایجاد کند که ناشی از عملکرد توکسین Zonnula occludens است. همین طور که از اسم آن پیداست توکسین Zonnula occludens باعث شل شدن اتصالات محکم در سلول ها شده و در نتیجه منجر به افزایش نفوذپذیری سلول ها می شود.

از میان سایر سروتیپ های non O_1 ، ویبریوکلرا O_{139} دارای ویرولانس مشابهی با گونه های O_1 است. بنابراین توانایی O_{139} در اتصال به موکوس روده ای و تولید توکسین وبا منجر به تولید اسهال آبکی شدید وبا یی می شود.

جدول۳-۱۴ فاکتورهای ویرولانس ویبریوکلرای O_{139} و O_1

فاکتور ویرولانس	اثر بیولوژی
سم کلرا	ازدیاد خروج آب و الکترولیت ها
پیلی هم تنظیمی با توکسین	اتصال به سلول های مخاطی
نورآمینیداز	تغییر سطح سلول و افزایش GM_1 برای توکسین وبا
فاکتور کلونیزاسیون	فاکتور اتصال
توکسین Zonnula occludens	افزایش نفوذپذیری روده
انتروتوکسین کمکی وبا	افزایش ترشح معده



The complete toxin binding to the GM_1-ganglioside receptor on the cell membrane via the binding subunits (B).

The active portion (A_1) of the A subunit enters the cell and activates adenyl cyclase.

This activity results in accumulation of cyclic adenosine 3′, 5′–monophosphate (cAMP) along the cell membrane.

The cAMP causes the active secretion of sodium (Na^+), chloride (Cl^-), potassium (K^+), bicarbonate (HCO_3), and water (H_2O) out of the cell into the intestinal lumen.

شکل۱-۱۴ مکانیسم عملکرد سم کلرا

اپیدمیولوژی

در سراسر جهان گونه های ویبریو (شامل ویبریوکلرا) به طور طبیعی در خلیج ها و دریا ها رشد می کنند. تمام گونه های ویبریو قادر به زندگی و تکثیر در آب های آلوده ی دارای نمک زیاد و دمای°C ۱۰ تا °C ۳۰ هستند. ویبریو های پاتوژن می توانند به وسیله صدف‌ها منتقل شوند؛ بنابراین ارتباط بین عفونت های ویبریو و مصرف صدفداران وجود دارد. همچنین افرادآلوده بدون علامت در مناطقی که بیماری ویبریوکلرا اندمیک است، یک مخزن مهم برای این ارگانیسم به شمار می آیند. ۷ پاندمی بزرگ کلرا در ۱۸۱۷ اتفاق افتاد که در نتیجه آن هزاران نفر . عامل پاندمی هفتم، ویبریوکلرا O_1 بیوتایپ التور بود که در سال ۱۹۶۱ از آسیا شروع شد و در فاصله ۱۹۸۰-۱۹۷۰ به آفریقا، اروپا و استرالیا گسترش پیدا کرد. نژاد اپیدمیک جدیدی در سال ۱۹۹۲ در هند پیدا شد که به سرعت از آسیا به اروپا و USA گسترش پیدا کرد. این نژاد ویبریو کلرا O_{139} سویه بنگال بود که توکسین کلرا و سایر صفات مشخصه ویبریو کلرا O_1 را داشت. این اولین نژاد non-O_1 بود که می توانست بیماری اپیدمیک ایجاد کند و همین طور قادر به ایجاد بیماری در بالغینی بود که قبلاً به وسیله نژاد O_1 عفونی شده بودند (این نشان دهنده عدم وجود ایمنی حفاظت شده است) . باکتری به وسیله آب و غذای آلوده انتقال می یابد اما انتقال انسان به انسان معمول نیست زیرا دوز بالای ارگانیسم (بیش از10^8 ارگانیسم) لازم است تا فردی با اسیدیته معده نرمال، بیمار شود. در افرادی که فاقد اسید معده هستند یا مقدار اسید معده شان اندک است دوز عفونی می تواند به کمتر از 10^3 تا 10^5 ارگانیسم برسد. عفونت هایی که به وسیله ویبریو پاراهمولیتیکوس، ویبریو ولنیفیکوس و سایر ویبریوهای پاتوژن ایجاد می شوند، در نتیجه غذاهای دریایی نیمه پخته خصوصاً صدف یا تماس با آب آلوده دریا رخ می دهد. گاستروانتریت حاصل از ویبریوها در تمام فصول سال دیده می شود؛ در مقابل سپتی سمی و عفونت های پوستی ناشی از ویبریوها در طول ماههای گرم اتفاق می افتد، چون ارگانیسم های موجود در آب دریا بیشترین میزان تکثیر را دارند.

ویبریوکلرا (Vibrio cholerae)

عفونت به وسیله ویبریوکلرا O_1 می تواند از یک کلونیزاسیون بدون علامت یا بیماری همراه با اسهال خفیف تا اسهال شدید و کشنده باشد. تظاهرات کلینیکی ۲ تا ۳ روز بعد ازخوردن باکتری، با اسهال آبکی و استفراغ شروع می شود. مدفوع بی رنگ و بو، بدون پروتئین و دارای مخاط (مدفوع آب برنجی) است. دفع شدید مایعات و الکترولیت ها بجز دهیدراتاسیون، باعث اسیدوز متابولیک (کاهش بی‌کربنات)، هیپوکالمی(کاهش پتاسیم)، شوک هیپوولمیک(کاهش حجم خون) همراه با آریتمی قلبی و ضعف کلیوی می شود. میزان مرگ در افرادی که درمان نمی شوند ۶۰٪ و در افرادی است که درمان می شوند کمتر از۱ ٪ است. با جبران آب و الکترولیت به طور خود به خود بعد از گذشت چند روز بیماری بهبود می یابد. بیماری که به وسیله ویبریو کلرا O_{139} ایجاد می شود به شدت بیماری ناشی از ویبریوکلرا O_1 می باشد. گاستروانتریتی که به وسیله سایر سروتیپ های ویبریو کلرا ایجاد می‌شود، خفیف تر بوده و با اپیدمی ها ارتباط ندارد.

ویبریو پاراهمولیتیکوس (Vibrio parahaemolyticus)

شدت گاستروانتریت ناشی از ویبریو پاراهمولیتیکوس ،می تواند از یک اسهال خود محدود شونده تا یک بیماری خفیف شبه وبا باشد. معمولاً تظاهرات بیماری بعد از ۶ تا ۷۲ ساعت (متوسط ۲۴ ساعت) به شکل اسهال آبکی شدید بروز می کند. در نمونه های مدفوعی هیچ خون یا موکوسی دیده نمی شود مگر در موارد استثنایی که بیماری بسیار شدید باشد. سر درد،دردهای شکمی ، تهوع ، استفراغ و تب خفیف ممکن است به مدت ۷۲ ساعت یا بیشتر دیده شوند. معمولاً بیماران خود به خود بهبود می یابند. عفونت های پوستی حاصل از این ارگانیسم می تواند در افرادی که در تماس با آب آلوده دریا بوده اند دیده شود.

ویبریو ولنیفیکوس (Vibrio vulnificus)

ویبریو ولنیفیکوس شاخص ترین گونه ویرولان ویبریو است که عامل عفونت های سریع و پیشرونده زخم بعد از تماس با آب آلوده دریا و سپتی سمی بعد از مصرف صدف آلوده می باشد. مشخصه عفونت های زخم شامل تورم اولیه، اریتم و درد است که با تشکیل وزیکول یا تاول و نکروز بافتی ادامه می یابد. بیماران معمولاً تب و لرز را نشان می دهند. مرگ و میر در میان بیماران مبتلا به سپتی سمی ویبریو ولنیفیکوس در صورت عدم مصرف سریع آنتی بیوتیک بیش از ۵۰٪ است. شدیدترین شکل عفونت در بیماران مبتلا به هپاتیت، بیماری های خونی، ضعف کلیوی مزمن و بیمارانی که داروهای سرکوب کننده ایمنی مصرف می کنند، دیده می شود.

سایر گونه‌های ویبریو

ویبریو آلژینولیتیکوس می تواند عامل عفونت زخم های سطحی در اثر تماس با آب آلوده دریا باشد. عفونت گوش، چشم و مجاری معدی – گوارشی هم ندرتاً گزارش می شود. ویبریو میمیکوس، ویبریو فلوویالیس و ویبریو فورنیسی نیز عامل ایجاد گاستروانتریت، عفونت زخم و باکتریمی می باشند. عفونت های ناشی از ویبریو مچنیکوف باکتریمی، ویبریو سین سیناتینسیس مننژیت می باشد.

تشخیص آزمایشگاهی

میکروسکوپی

گونه های ویبریو باسیل های گرم منفی،کوچک و منحنی شکل هستند. ارگانیسم را ندرتاً می توان در رنگ آمیزی گرم نمونه های مدفوعی یا زخم مشاهده کرد. به هر حال با استفاده از میکروسکوپ زمینه تاریک می توان باسیل های متحرک را در نمونه های مدفوع دید.

کشت

ارگانیسم های ویبریو به سختی در محیط اسیدی یا خشک زندگی می کنند. نمونه ها باید در اوایل بیماری گرفته شوند و در محیط کشت انکوبه گردند. اگر کشت به تعویق افتاد باید نمونه ها را به محیط انتقال کری – بلیر منتقل و در یخچال قرار نگهداری کرد. ویبریو به طور ضعیف در بافر گلیسرول- نمک که محیط انتقال برای اکثر پاتوژن های انتریک است، رشد می کند. ویبریو در اکثر محیط هایی که در آزمایشگاه های کلینیکی برای نمونه های مدفوعی به کار می روند، مثل بلاد آگار، مک کانکی آگار رشد می کنند.

محیط آگاردار انتخابی برای ویبریو تیوسولفات سیترات، بایل سالت سوکروز آگار (TCBS) است ،همچنین می توان ازمحیط پپتون براث قلیایی(PH= ۸/۶) استفاده نمود. ایزوله ها به وسیله آنتی سرم های پلی والان سروتایپینگ می‌شوند. در تست هایی که برای تشخیص ویبریوهای نمک دوست استفاده می شوند، باید محیط دارای NaCl ۱٪ باشد.

درمان، پیشگیری و کنترل

قبل از این که بیماران مبتلا به وبا به علت از دست دادن حجم زیاد مایعات دچار شوک هیپوولمیک شوند، باید فوراً به وسیله جبران آب و الکترولیت ها درمان گردند. آنتی بیوتیک درمانی هم در درجه دوم اهمیت است چرا که می تواند تولید اندوتوکسین را کاهش داده و به سرعت ارگانیسم را حذف کند. داکسی سیکلین با تتراسیکلین داروهای انتخابی در بالغین هستند. فورازولیدون برای زنان باردار و تری متوپریم- سولفامتوکسازول برای کودکان به کار می روند. البته گزارشاتی حاکی از مقاومت ویبریوکلرا به تتراسیکلین و تری متوپریم- سولفامتوکسازول وجود دارد. گاستروانتریت ویبریو پاراهمولیتیکوس معمولاً بیماری خود محدود شونده می باشد، اما آنتی بیوتیک درمانی به علاوه جبران آب و الکترولیت ها در بیمارانی که عفونت شدید دارند، تجویز می گردد. عفونت های پوستی و سپتی

سمی ویبریو ولنیفیکوس باید فوراً به وسیله آنتی بیوتیک معالجه شوند. ترکیب مینوسایکلین و فلوروکویینولون یا سفوتاکسیم درمان بسیار مؤثری است. افرادی که به وسیله ویبریو کلرا آلوده شده اند می توانند باکتری ها را در ابتدای بیماری حاد پخش کنند و همچنین منابع مهمی برای عفونت های جدید باشند. ویبریوها در مخازن دریایی و اقیانوسی با زندگی آزاد یافت می شوند. با اصلاح بهداشت می توان بیماری را بطور مؤثر کنترل نمود. این اصلاحات شامل ساماندهی فاضلاب، کاربرد سیستم های خالص سازی برای جلوگیری از آلودگی ذخایر آب و گام های مناسب برای جلوگیری از آلودگی غذا است. همچنین واکسن برای وبا موجود است که دوره حفاظت و ایمنی آن کوتاه می باشد. واکسن خوراکی جدید ساخته شده است و در کشورهای صنعتی برای مسافرانی که به کشورهای اندمیک سفر می کنند تجویز می شوند که واکسن حاوی ویبریوکلرا کشته شده در ترکیب با زیر واحد B می باشند. باید چندین دوز برای ایجاد ایمنی تزریق شود که منجر به ایمنی برای ۲ تا ۳ سال می شود. سایر واکسن ها شامل واکسن زنده و واکسن تخفیف حدّ یافته هستند. واکسنی علیه نژادهای O_{139} وجود ندارد. از پروفیلاکسی به وسیله تتراسیکلین نیز برای کاهش ریسک عفونت در مسافرانی که به مناطق اندمیک سفر می کنند استفاده می شود. اما قادر به جلوگیری از انتقال وبا نیست. به دلیل بالا بودن دوز عفونی ویبریو کلرا، پروفیلاکسی به وسیله آنتی بیوتیک معمولاً در افرادی که بهداشت را رعایت می کنند، لازم نیست.

آئروموناس (Aeromonas)

آئروموناس باسیل گرم منفی، بی هوازی اختیاری است که از لحاظ مورفولوژیکی شبیه به انتروباکتریاسیه می باشد. از شانزده گونه آئروموناس ،چهارده گونه آن با بیماری انسان در ارتباط است. مهم ترین پاتوژن ها آئروموناس هیدروفیلیا، آئروموناس کاویه و آئروموناس ورونی. بیووار رسوبریا هستند. دو بیماری در ارتباط با آئروموناس است: گاستروانتریت و عفونت زخم (با یا بدون باکتریمی). ناقلین گاستروانتریت در تقریباً ۳٪ افراد به خصوص در ماه های گرم سال دیده می شوند. به هر حال، جدا سازی این ارگانیسم از نمونه های انتریک نشان دهنده بیماری نیست بلکه به وسیله تظاهرات کلینیکی بیماری تعیین می شود. گاستروانتریت به طور طبیعی، بعد از خوردن آب یا غذای آلوده و عفونت زخم پس از تماس با آب آلوده ایجاد می شود. همچنین عوامل بیماریزای فراوانی (مثل انتروتوکسین، همولیزین، اندوتوکسین، پروتئاز، سیدروفورها و فاکتورهای چسبندگی) برای آئروموناس تشخیص داده شده اند که نقش آنها کاملا معلوم نیست. گونه های آئروموناس عامل: (۱) بیماری سیستمیک فرصت طلب در بیماران با نقص ایمنی (خصوصاً آنهایی که دارای بیماری صفراوی یا بیماریهای بدخیم هستند) (۲) بیماری اسهالی در افراد سالم (۳) عفونت های زخم هستند.

گاستروانتریت در بچه هامعمولاً حاد و شدید است اما در بالغین اسهال مزمن می دهد، گاستروانتریت شدید حاصل از آئروموناس شبیه شیگلوز است که در آن خون و لکوسیت در مدفوع بیماران یافت می شود. بیماری اسهال حاد، خود محدود شونده بوده و تنها مراقبت های حفاظتی در مورد بیماران انجام می شود. آنتی بیوتیک درمانی در بیماران مبتلا به بیماری اسهال مزمن یا عفونت سیستمیک لازم است. آئروموناس به پنی سیلین، اکثر سفالوسپورینها و اریترومایسین مقاوم است. اما جنتامایسین و تری متوپریم سولفامتوکسازول و کلرامفنیکل روی آن مؤثر است.

خلاصه

خلاصه‌ی عفونت‌های ویبریو کلرا
فیزیولوژی و ساختار باسیل های گرم منفی، بی هوازی اختیاری، تخمیرکننده نیازمندی های غذایی ساده، نیازی به نمک برای رشد ندارد ولی می تواند آن را تحمل کند. سویه ها بر مبنای آنتی ژن های دیواره سلولی O تقسیم بندی می شوند. بیش از ۱۴۰ گروه سرمی دارد. سویه های ویبریو کلرا گروه سرمی O_1 به چند سروتیپ تقسیم شده (اینابا، اوگاوا، هیکوجیما) و بیوتیپ (التور و کلاسیک) **ویرولانس** مراجعه به جدول۲-۱۴ **اپیدمیولوژی** سروتیپ O_1 عامل پاندمی های بزرگ (اپیدمی در سراسر جهان) با میزان مرگ و میر قابل توجه در کشورهای عقب مانده است. تمام پاندمی های کلرا به وسیله سروتایپ O_1 ایجاد می شود اگرچه O_{139} می تواند بیماری مشابهی را ایجاد نماید و باعث پاندمی شود. ارگانیسم در اقیانوس ها و خلیج های سراسر دنیا یافت می شود و در ارتباط با صدف ها است. ارگانیسم می تواند به راحتی در آب تکثیر نماید. میزان آلودگی آب با باکتری در طی ماه های گرم افزایش می یابد. مصرف غذا یا آب آلوده باعث شیوع می شود. انتشار از فردی به فرد دیگر نادر است زیرا دوز عفونی بسیار بالاست. دوز عفونی بالاست چون ارگانیسم توسط اسید معده کشته می شود. **تشخیص** آزمایش ماکروسکوپی مدفوع نامناسب است چون ارگانیسم در حجم زیادی از اسهال آبکی دفع می شود. کشت باید در اوایل بیماری و با استفاده از مدفوع تازه انجام شود. **درمان، پیشگیری و کنترل** جبران آب و الکترولیت‌ها، حیاتی است. درمان آنتی بیوتیکی موجب کاهش باکتری و سم حاصل از آن می شود. داکسی سیکلین (در بالغین)، تری متوپریم سولفامتوکسازول (در اطفال) یا فورازولیدون (در زنان باردار) استفاده می شود. وضعیت بهداشتی مناسب برای کنترل دارای اهمیت است. واکسن تزریقی کشته شده ارزشی ندارد ولی واکسن خوراکی در برخی موارد محافظت کننده است.

خلاصه‌ی بیماری‌های کلینیکی
ویبریو کلرا **وبا :** حمله با اسهال آبکی، استفراغ شروع می شود که می تواند منجر به دهیدراتاسیون شدید، اسیدوز متابولیک، هیپوکالمی و شوک هیپوولمیک شود **گاستروانتریت :** شکلهای خفیف اسهال به وسیله سویه های ویبریو کلرای O_1 وسروتیپهای غیر O_1 ایجاد می شود **ویبریو پاراهمولیتیکوس** **گاستروانتریت :** بطور معمول خود محدود شونده با علایم اسهال، تهوع، استفراغ، کرامپهای شکمی، سردرد و کمی تب **عفونت زخم :** بعلت تماس با آب آلوده ایجاد می شود **ویبریو ولنیفیکوس** **عفونت زخم :** عفونت شدید وکشنده که با علایم اریتم، درد، تشکیل تاول، نکروز بافتی و سپتی سمی شناخته می شود

خلاصه‌ی عفونت‌های ناشی از ویبریو پاراهمولیتیکوس
فیزیولوژی و ساختار باسیل های گرم منفی خمیده، بی هوازی اختیاری، تخمیر کننده نیازمندی های تغذیه ای ساده و نیاز به نمک برای رشد **اپیدمیولوژی** ارگانیسم در اقیانوس و خلیج در سراسر دنیا یافت می شود. در ارتباط با مصرف صدف آلوده می باشد. در ایالات متحده جدا نشده است ولی پاتوژن عمده در کشورهایی که از ماهی خام استفاده می کنند، می باشد. **تشخیص** کشت باید برای ویبریوکلرا انجام شود. **درمان، پیشگیری و کنترل** بیماری خود به خود محدود شونده است اگر چه آنتی بیوتیک می تواند علایم را کوتاه نماید و دفع مایعات را متوقف سازد. بیماری از طریق پختن مناسب صدف قابل پیشگیری است. هیچ واکسنی در دسترس نمی باشد.

کمپیلوباکتر و هلیکوباکتر

طبقه بندی کمپیلوباکتر و هلیکوباکتر متحمل تغییرات زیادی شده است. با اینحال تکنیک های بیولوژی مولکولی (مانند آنالیز توالی ژن های 16s rRNA) تشخیص لیپیدها و پروتئین های دیواره سلولی، تشخیص سرولوژیکی و خصوصیات بیوشیمیایی بسیاری از اشتباهات طبقه بندی را حل کردند. این جنس ها به باسیل های گرم منفی مارپیچی همراه با خصوصیات : (۱)درصد پایین G+C در DNA (۲) عدم توانایی تخمیر یا اکسید کردن کربوهیدرات ها (۳) رشد فقط در حضورمقادیر کم اکسیژن (میکروآئروفیل) تعلق دارند.

کمپیلوباکتر (Campylobacter)

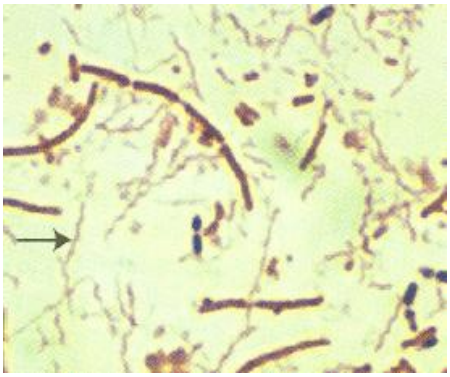
جنس کمپیلوباکتر شامل باسیل های گرم منفی بشکل ویرگول وکوچک است (شکل ۱۲-۱۴) و به وسیله فلاژل قطبی حرکت می کنند. بیشتر گونه ها میکروائروفیلیک هستند و برای رشد به اتمسفری با اکسیژن کم و میزان بالایی از هیدروژن و دی اکسید کربن نیاز دارند. مجموعه ای از ۱۶ گونه و زیرگونه امروزه تشخیص داده شده است که بیشتر آنها عامل بیماری های انسان می باشند (جدول۴-۱۴).

بیماری های ایجاد شده به وسیله کمپیلوباکترها اغلب گاستروانتریت و سپتی سمی هستند. کمپیلوباکتر ژژونی شایع ترین عامل گاستروانتریت باکتریایی است. کمپیلوباکتر کلی(C.coli) در کشورهای در حال توسعه شایع ترین عامل گاستروانتریت می باشد. کمپیلوباکتر آپسالنسیس به احتمال زیاد عامل مهم گاستروانتریت در انسان است اما بروز واقعی بیماری ایجاد شده کم تخمین زده می شود (کمپیلوباکتر آپسالنسیس به وسیله آنتی بیوتیک هایی که در محیط جداسازی برای سایر کمپیلوباکتر ها استفاده می شود مهار می گردد). سایر گونه ها به ندرت عامل گاستروانتریت یا عفونت های سیستمیک هستند. برخلاف سایر گونه ها، کمپیلوباکتر فتوس به طور شایع مسئول ایجاد عفونت های سیستمیک مانند باکتریمی، ترومبوفلبیت سپتیک، آرتریت، سقط های عفونی و مننژیت می باشد.

جدول ۴-۱۴ گونه های کمپیلوباکتر با بیماری انسان

گونه ها	میزبان، مخزن	بیماری انسانی	کثرت وقوع
کمپیلوباکتر ژژونی زیرگونه ژژونی C.jejuni subsp.jejuni	ماکیان، خوک، سگ، گربه، پرندگان، راسو، خرگوش، حشرات، گاو	گاستروانتریت، سپتی سمی، مننژیت، سقط خود به خودی، پروکتیت، سندروم گیلن باره	شایع
کمپیلوباکتر ژژونی زیرگونه دوی لئی C.jejunisubsp. doylei	انسان	گاستروانتریت، گاستریت، سپتی سمی	غیرشایع
کمپیلوباکتر کلی زیر گونه فتوس C.coli subsp.fetus	خوک، ماکیان ،گاو، گوسفند، پرندگان	گاستروانتریت، سپتی سمی، آبسه	غیرشایع
کمپیلوباکتر آپسالینسیس C.upsaliensis	سگ، گربه	سپتی سمی، گاستروانتریت، سقط خود به خودی، مننژیت	غیرشایع
کمپیلوباکتر فتوس زیر گونه فتوس C.fetus subsp.fetus	گاو، گوسفند	سپتی سمی	غیرشایع
کمپیلوباکتر فتوس زیر گونه ونرالیس C.fetus subsp.Venerealis	گاو	سپتی سمی	غیرشایع
کمپیلوباکتر هیواینتستینالیس C.hyointestinals	خوک، گاو، هامستر، گوزن	گاستروانتریت	نادر

کمپیلوباکتر کانسیسوس C.concisus	انسان	بیماری دور دندانی، گاستروانتریت	نادر
کمپیلوباکتر اسپوتوروم زیرگونهٔ اسپوتوروم C.sputorum subsp.sputorum	انسان، گاو، خوک	آبسه، گاستروانتریت	نادر
کمپیلوباکتر کورووس C.curvus	انسان	بیماری دور دندانی، گاستروانتریت	نادر
کمپیلوباکتر رکتوس C.rectus	انسان	بیماری دور دندانی	نادر
کمپیلوباکترلاری C.lari	گربه، میمون، اسب، فک، پرندگان، ماکیان، سگ	گاستروانتریت، سپتی سمی	نادر
کمپیلوباکتر شوا C.showae	انسان	بیماری دور دندانی	نادر



شکل ۲-۱۴ : کشت مخلوط باکتری های مدفوع، کمپیلوباکتر باسیل های گرم منفی، خمیده و نازک هستند.

فیزیولوژی و ساختار

کمپیلوباکترها دارای ساختار تیپیک دیواره سلولی گرم منفی ها هستند. آنتی ژن عمده یا اصلی جنس، لیپوپلی ساکارید غشاء خارجی می باشد. به علاوه، آنتی ژن های پلی ساکاریدی O سوماتیک متفاوت و کپسول حساس به حرارت و آنتی ژن های فلاژلی برایرده بندی اپیدمیولوژیکی نمونه های کلینیکی استفاده می گردند.
تشخیص وجود کمپیلوباکترها در بیماری های گاستروانتریت به دلیل اینکه ارگانیسم ها در اتمسفری با اکسیژن کم (۷-۵% میکروآئروفیلیک) و دی اکسید کربن زیاد (۱۰-۵%) رشد بهتری دارند مشکل می باشد . به علاوه کمپیلوباکتر ژژونی در حرارت°C ۴۲ بهتر از °C۳۷رشد می کند. از این خصوصیات برای جداسازی انتخابی کمپیلوباکترهای پاتوژن در نمونه های مدفوع استفاده می گردد.کمپیلوباکترها از میان فیلترهای µm۰/۴۵ عبور می کنند در حالی که سایر باکتری ها روی فیلتر باقی می مانند.

پاتوژنز و ایمنی

تلاش برای تعیین نقش فاکتورهای ویرولانس اختصاصی در بیماری های کمپیلو باکتریایی به خاطر عدم وجود مدل حیوانی برای مطالعه بیماری ها بی نتیجه مانده است. کمپیلوباکتر ژوژنی گونه ای است که بهتر مطالعه شده است. اگر چه ادهسین ها، آنزیم های سیتوتوکسیک و انتروتوکسین ها در این گونه تشخیص داده شده اند ولی نقش اختصاصی آنها در بیماری به طور ضعیف شناخته شده است. واضح است که احتمالاً بیماری تحت تأثیر دوز عفونی می باشد. ارگانیسم ها درشرایطی که اسید معده کاهش یافته یا اسید معده خنثی شود، بیماری ایجاد می کند. همچنین وضعیت ایمنی بیمار روی شدت بیماری تأثیر دارد. افراد در مناطق اندمیک میزان قابل اندازه گیری از آنتی بادی های اختصاصی سرمی و ترشحی را تولید می کنند و کمتر دچار بیماری شدید می شوند. بیماران مبتلا به هیپوگاماگلبولینمی دچار بیماری شدید و طولانی به وسیله کمپیلوباکتر ژوژنی می گردند.

در بیماری های معدی- روده ای ناشی از کمپیلوباکتر ژژونی، آسیب هیستولوژیکی بارزی به سطوح موکوسی ژژنوم، ایلئوم و کولون وارد می شود. سطح موکوس ظاهری زخمی، ادماتوز و خونی دارد و همراه با عدم وجود کریپت در غدد اپیتلیالی و اینفیلتراسیون لامینا پروپریا با نوتروفیل، سلول های تک هسته ای و ائوزینوفیل می باشد. این روند التهاب با نفوذ ارگانیسم به داخل بافت روده ای تطابق دارد. لیکن نقش دقیق توکسین های سیتوتوکسیک، انتروتوکسین ها و فعالیت اندوتوکسیک که در کمپیلوباکتر ژژونی جدا شده، مشخص نشده است. برای مثال سویه هایی که فعالیت انتروتوکسین ندارند هنوز کاملاً بیماری زا می باشند. ادهسین واسطه حمله ارگانیسم به لایه مخاطی توصیف شده است . بنابراین، سویه های بدون ادهسین و سویه های غیر متحرک بیماری زا هستند.

کمپیلوباکتر ژژونی و کمپیلوباکتر آپسالنسیس در سندرم گلین باره نقش دارند. این سندرم اختلال اتوایمیون سیستم عصبی محیطی است که به وسیله سستی قرینه بیش از چندین روز مشخص می شود. اگرچه این سندرم با بیماری های کمپیلوباکتر ژژونی همراه است ولی با سروتیپ های خاصی دیده می‌شد (اغلب با سروتیپ : O_{19}). اعتقاد بر این است که پاتوژنز این بیماری وابسته به واکنش متقاطع بین الیگوساکاریدهای کمپیلوباکتر و گلیکواسفنگو لیپیدهای سطح بافت عصبی می باشد. بنابراین آنتی بادی های کمپیلوباکتر باعث آسیب به بافت عصبی در سیستم اعصاب مرکزی می شود. یک اختلال دیگر باکتری ،آرتریت فعال شده است که با درد و تورم مفصل همراه است و می تواند برای ماه ها و سال ها پایدار بماند.

از آنجایی که کمپیلوباکتر ژژونی و کمپیلوباکتر کلی ندرتاً باکتریمی می دهند (۱/۵ مورد در هر ۱۰۰۰ مورد عفونت روده‌ای) ولی از ویژگی های کمپیلوباکتر فتوس انتشار از مجرای گوارشی به جریان خون و مناطق دور آن است. این انتشار به طور اختصاصی در بیماران ضعیف و دچار نقص ایمنی مانند کسانی که بیماری کبدی، دیابت ملیتوس، الکلسیم حاد یا سرطان دارند شایع می باشد. مطالعات آزمایشگاهی نشان می دهد که کمپیلوباکترفتوس به کمپلمان و آنتی بادی های کشنده سرمی مقاوم است، در حالی که کمپیلوباکتر ژژونی و سایر کمپیلوباکترها سریعاً به وسیله این عوامل کشنده می شوند. کمپیلوباکتر فتوس به وسیله پروتئین شبه کپسولی (**پروتئین S**) پوشیده شده است که این ماده از کشندگی کمپلمان سرم جلوگیری می‌کند (با مهار اتصال C3b به باکتری). اگر کمپیلوباکتر فتوس این لایه پروتئینی را از دست بدهد دیگر بیماری زا نیست.

اپیدمیولوژی

عفونت های کمپیلوباکتری زئونوز هستند و دارای مخازن حیوانی متعددی می باشند (جدول ۴-۱۴). انسان بعد از مصرف غذا، شیر یا آب آلوده با کمپیلوباکتر ژژونی و کمپیلوباکتر کلی به عفونت دچار می شود و مرغ و بوقلمون آلوده مسئول نیمی از عفونت های کمپیلو باکتریایی در کشورهای توسعه یافته می باشند. در مقابل کمپیلوباکتر آپ سالنسیس اغلب بعد از برخورد با سگ های اهلی (چه آنها که حاملین سالم اند و چه توله های مبتلا به بیماری اسهالی) منتقل می‌گردد. تولیدات غذایی که اسید معده را خنثی می کنند (مانند شیر) به طور مؤثری دوز عفونی را کاهش می دهند. انتقال مدفوعی- دهانی از شخص به شخص ممکن است رخ دهد ولی انتقال بیماری از کسانی که با غذا سر و کار دارند شایع نیست.

میزان بروز واقعی عفونت های کمپیلو باکتریایی ناشناخته است زیرا بیماری به سازمان های بهداشتی عمومی گزارش نشده است. کمپیلوباکتر آپسالینسیس مسئول تقریباً ۱۰٪ عفونت ها است و این گونه با تکنیک های معمول جدا نمی‌گردد. بیماری اغلب در ماه های گرم اتفاق می افتد ولی درطول سال نیز رخ می دهد. حداکثر بروز بیماری در بالغین جوان دیده می‌شود. در کشورهای در حال توسعه بیماری دارای علامت، در بچه های کوچک و حاملین بدون علامت و مزمن در بزرگسالان دیده می‌شود. عفونت های کمپیلوباکتر فتوس (سالیانه کمتر از ۲۵۰مورد گزارش شده است). بر خلاف کمپیلوباکتر ژژونی، کمپیلوباکتر فتوس اغلب افراد دچار نقص ایمنی را مبتلا می‌کند.

بیماری های کلینیکی

عفونت هـای معـدی- روده ای ایجـاد شـده بـه وسـیله کمپیلوبـاکتر ژژونـی، کمپیلوبـاکتر کلـی، کمپیلوبـاکتر آپ سالینسـیس و سایر پاتوژن های روده ای به طـور شـایع همـراه بـا انتریـت حـاد اسـهال، تهـوع، تـب و درد شـکمی مـی باشـند. بیمـاران در اوج بیماری ۱۰ حرکـت روده در روز یـا بیشـتر دارنـد و مـدفوع ممکـن اسـت خـونی باشـد. بیمـاری عمومـاً خـود محـدود شونده است هر چند علائم ممکن است یک هفتـه یـا بیشـتر ادامـه داشـته باشـد. تظـاهرات بـالینی شـامل کولیـت، درد حـاد شـکمی، بـاکتریمی و عفونـت هـای مـزمن اسـت. در اغلـب عفونـت هـای ناشـی از فتـوس بیمـار در آغـاز بیمـاری گاستروانتریت را تجربه می کندکه با سپتی سمی دنبال می شود.

تشخیص آزمایشگاهی

میکروسکوپی

کمپیلوباکترها نازک هستند و به راحتی در نمونه های رنگ شده دیده نمی شوند. ارگانیسم با خصوصیت حرکت پرشی می توانـد به وسیله میکروسکوپ فاز کنتراست در نمونه مدفوع تازه دیده شود، لیکن این آزمایش به ندرت انجـام مـی شـود. بـاکتری در نمونه های کشت شده به صورت باسیل های کوچک خمیده با آرایش تکی یا جفتی (یا به صورت بال پرنـدگان دریـایی یـا بـه شکل S) دیده می شود (شکل ۲-۱۴).

کشت

کمپیلوباکتر ژژونی، کمپیلوباکتر آپسالینسـیس بـرای سـال هـا ناشـناخته بودنـد زیـرا جداسـازی آنهـا نیازمنـد رشـد در اتمسـفر میکروآئروفیلیک (۷-۵ % اکسیژن، ۱۰-۵ % دی اکسید کربن و معادل آن نیتروژن) و در دمـای انکوباسـیون بـالا (۴۲°C) است. باکتری روی محیط انتخابی حاوی خون یا کلسترول(برای از بین بردن رادیکال های سمی اکسیژن) و آنتی بیوتیک (بـه منظور مهار رشد ارگانیسم های آلوده کننده) کشت داده شود.

کمپیلوباکترها ارگانیسم هایی با رشد آهسته هستند و اغلب به ۷۲-۴۸ ساعت یا بیشتر انکوباسیون نیاز دارنـد. کمپیلوبـاکترفتوس ترموفیل نیست و نمی تواند در ۴۲ °C رشد کند لیکن جداسازی آن نیاز به شرایط میکروآئروفیل دارد.

شناسایی

شناسـایی ابتـدایی و پایـه رشـد تحـت شـرایط انتخـابی و مورفولـوژی میکروسـکوپی تیپیـک اسـت. شناسـایی قطعـی از طریق واکنش های خلاصه شده در جدول ۵-۱۴ صورت می گیرد.

درمان، پیشگیری و کنترل

گاستروانتریت کمپیلوباکتریایی به طـور تیپیـک عفونـت خـود محـدود شـونده اسـت کـه بـا جبـران آب و الکترولیـت هـای از دست رفته بهبود می یابد. درمان آنتی بیوتیکی ممکـن اسـت در بیمـاران مبـتلا بـه عفونـت شـدید یـا سـپتی سـمی اسـتفاده گـردد. کمپیلوباکترهـا بـه آنتـی بیوتیـک هـای متنـوع و وسـیع حسـاس اسـت از جملـه ماکرولیـدها (مثـل اریترومایسـین، آزیترومایسـین، کلاریترومایسـین)، تتراسـیکلین هـا، آمینوگلیکوزیـدها، کلرامفنیکـل، فلوروکوئینولـون هـا، کلیندامایسـین، آموکسی سیلین/ کلاوولانیک اسـید و ایمـی پـنم هـا. اغلـب بـه پنـی سـیلین هـا، سفالوسـپورین هـا و سـولفونامیدها مقـاوم می باشـند. اریترومایسـین داروی انتخـابی در درمـان انتریـت اسـت. تتراسـیکلین یـا کوئینولـون هـا دومـین دارو مـی باشـند. مقاومت به کوئینولون هـا در حـال افـزایش اسـت بنـابراین ایـن داروهـا ممکـن اسـت اثـر کمتـری داشـته باشـند. آموکسـی سیلین/ کلاوولانیک اسید می توانـد بـه جـای تتراسـیکلین در بچـه هـای کوچـک اسـتفاده شـود. عفونـت هـای سیسـتمیک با یک آمینوگلیکوزید، کلرامفنیکل با ایمی پنم درمان می شوند.

جلوگیری از ابتلا به انتریت کمپیلوباکتریایی با تهیه صحیح غذا (خصوصاً مرغ و بوقلمون)، اجتناب از مصرف تولیدات غذایی پاستوریزه نشده و تعبیه حفاظ هایی به منظور جلوگیری از آلودگی مخازن آبی صورت می گیرد. احتمال اینکه حمل کمپیلوباکتر در مخازن حیوانی مانند مرغ و بوقلمون برطرف شود وجود ندارد بنابراین، خطر عفونت اکتسابی از این مخازن باقی خواهد ماند.

جدول ۵-۱۴ صفات فنوتیپی کمپیلوباکترها و هلیکوباکترها

ویژگی	ک. ژژونی	ک. کلی	ک. اپسالنسیس	ک.فتوس	ه.پیلوری	ه. سینداپی	ه. فنلیه
اکسیداز	+	+	+	+	+	+	+
کاتالاز	+	+	-/w	+	+	+	+
احیای نیترات	+	+	+	+	−	+	−
اوره آز	−	−	−	−	+	−	−
هیدرولیز							
هیپورات	+	−	−	−	−	−	−
ایندوکسیل استات	+	+	+	−	−	−	+
رشد در							
۲۵ درجه	−	−	−	+	−	−	−
۳۷ درجه	+	+	+	+	+	+	+
۴۲ درجه	+	+	+	−	−	−	−
رشد در ۱% گلیسین	+	+	متغیر	+	−	+	+
حساسیت به:							
نالیدیکسیک اسید	حساس	حساس	حساس	متغیر	مقاوم	حساس	حساس
سفالوتین	مقاوم	مقاوم	حساس	حساس	حساس	حدواسط	حساس

هلیکوباکتر (Helicobacter)

در سال ۱۹۸۳ باسیل های گرم منفی شبیه کمپیلوباکتر در بیماران مبتلا به گاستریت نوع B پیدا شد. این ارگانیسم ها ابتدا به عنوان کمپیلوباکتر دسته بندی شدند ولی بعداً در جنس جدید هلیکوباکتر قرار گرفتند. باکتری هلیکوباکتر پیلوری امروزه با گاستریت، زخم های پپتیک، آدنوکارسینومای معده و لنفوم سلول B مخاط معده (MALT) همراه می باشد (جدول۶-۱۴).

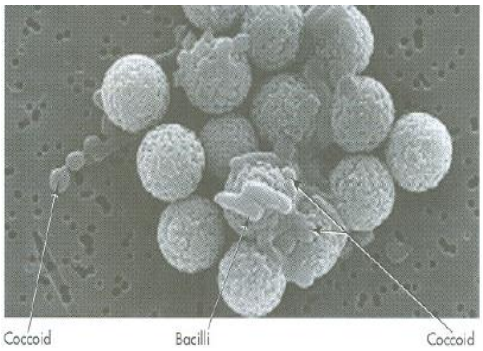
هلیکوباکترها از معده بسیاری از پستانداران جدا شده است (مانند میمون، سگ، گربه، چیتا، موش، رت، راسو). همچنین مجرای روده به وسیله هلیکوباکتر سینادی و هلیکوباکتر فنلیا که از مردان هم جنس باز مبتلا به پروکتیت و پروکتوکولیت یا انتریت جدا شده اند، کلنیزه می شود.

جدول ۶-۱۴ گونه‌های هلیکوباکتر مرتبط با بیماری انسانی			
گونه‌ها	**مخزن**	**بیماری انسانی**	**کثرت وقوع**
پیلوری H.pylori	انسان، پریمات ها، خوک	گاستروانتریت، زخم معده، آدنو کارسینومای معده	شایع
سیندایی H.cinaedi	انسان، هامستر	گاستروانتریت، سپتی سمی، پروکتوکولیت، سلولیت	غیر شایع
فنلیا H.fennelliae	انسان	گاستروانتریت، سپتی سمی، پروکتوکولیت	غیر شایع
کانیس H.canis	سگ	گاستروانتریت	نادر
پولوروم H.pullorum	ماکیان	گاستروانتریت	نادر
کانادنسیس H.canadensis	انسان	گاستروانتریت	نادر

فیزیولوژی و ساختار

گونه های هلیکوباکتر بر اساس آنالیز ژن های 16s rRNA، اسیدهای چرب سلولی و وجود فلاژل های قطبی مشخص می‌شوند. هلیکوباکتر در کشت های جوان شکل مارپیچی دارد ولی می تواند در کشت های کهنه شکل کوکسی به خود بگیرد (شکل۳-۱۴).

هلیکوباکتر پیلوری شدیداً متحرک است و مقدار زیادی اوره آز تولید می کند. اوره آز در گونه های هلیکوباکتر انسانی است که در معده را کلنیزه می شوند، تولید می گردد؛ ولی در گونه های یافت شده در روده این آنزیم شایع نیست. هیلکوباکتر کربوهیدرات ها را تخمیر و یا اکسیده نمی کنند اما می توانند اسیدهای آمینه را به وسیله راه های تخمیری متابولیزه نمایند. هلیکوباکتر پیلوری و سایر هلیکوباکترها برای رشد نیاز به محیط غنی شده با خون، سرم، زغال، نشاسته یا زرده تخم مرغ در شرایط میکروآئروفیلیک (اکسیژن کم و CO_2 افزایش یافته) دارد و در محدوده حرارتی بین ۳۰ °C تا ۳۷ °C رشد می کند.



شکل۳-۱۴ میکروسکوپ الکترونی از هیلکوباکتر پیلوری در یک کشت ۷ روزه. باسیل ها و اشکال کوکسی به دانه های مغناطیسی استفاده شده در طی پروسه ایمونومغناطیس متصل شده اند.

پاتوژنز و ایمنی

اکثر تحقیقات بر روی فاکتورهای ویرولانس هلیکوباکتر پیلوری متمرکز شده است. فاکتورهای متعددی در تورم معده، تغییر تولید اسید معده و از بین بردن بافت که مشخصات بیماری ناشی از هلیکوباکتر پیلوری هستند دخیل می باشند (جدول۷-۱۴). کلنیزاسیون اولیه به وسیله عوامل زیر تسهیل می گردد:

(۱) ممانعت از تولید اسید به وسیله پروتئین مهارکننده اسید (۲) خنثی سازی اسید معده با تولید آمونیاک حاصل از فعالیت اوره آز باکتری به وسیله پروتئین شوک حرارت که روی سطح باکتری با اوره آز هم زمان بیان می گردد و سپس افزایش می یابد.

هلیکوباکتر های متحرک به طور فعال می توانند از میان مخاط معده عبور کرده و به سلول های اپیتلیال حمله کنند. آسیب بافتی ناحیه ای به وسیله محصولات فرعی اوره آز، موسیناز، فسفولیپازها و فعالیت سایتوتوکسین واکوئوله کننده که آسیب سلول های اپی تلیال را افزایش می دهد وساطت می شود و این عوامل به همراه اوره آز و لیپوپلی ساکارید باکتری پاسخ التهابی را تحریک می کنند. هلیکوباکتر پیلوری به وسیله تولید سوپر اکسید دسموتاز و کاتالاز از فاگوسیتوز و کشته شدن درون سلولی محافظت می شود. هلیکوباکتر پیلوری همچنین تولید فاکتورهای زیر را تحریک می کنند: (۱) ترشح IL-8 (۲) تولید فاکتور فعال کننده پلاکتی که باعث افزایش ترشح اسید معده می گردد (۳) مرگ برنامه ریزی شده سلول های اپیتلیال.

جدول۷-۱۴ فاکتورهای ویرولانس هلیکوباکتر پیلوری

فاکتورهای ویرولانس	عملکرد
اوره آز	خنثی کردن اسید معده، تحریک کموتاکسی مونوسیت ها و نوتروفیل ها، تحریک تولید سایتوکاین های التهابی
پروتئین شوک حرارتی(HspB)	افزایش بیان اوره آز
پروتئین بازدارنده اسید	القای کاهش اسیدکلریدریک درطی عفونت حاد با مهار ترشح اسید از سلول‌های پارشیال
فلاژل	نفوذ به لایه مخاطی معده و حفاظت در برابر محیط اسیدی
ادهسین ها	واسطه اتصال به سلول های میزبان، مثال هایی از ادهسین ها شامل هماگلوتینین، ادهسین اتصال به اسید سیالیک، ادهسین گروه خونی لوئیس
موسیناز	پارگی مخاط معده
فسفولیپازها	پارگی مخاط معده
سوپراکسیددیسموتاز	ممانعت از کشتار فاگوسیتی از طریق خنثی کردن متابولیت های اکسیژن
کاتالاز	ممانعت از کشتار فاگوسیتی از طریق خنثی کردن پراکسیدها
سایتوتوکسین واکوئوله کننده	القای واکوئولاسیون سلول های اپیتلیال، تحریک مهاجرت نوتروفیل به داخل مخاط
فاکتورهای دیگر	تحریک ترشح IL-8 از طریق سلول های اپیتلیال معده که موجب فعال کردن نوتروفیل ها می شود.
	تحریک سلول های مخاط معده برای تولید فاکتور فعال کننده پلاکت که موجب تحریک ترشح اسید معده می شود.
	القای نیتریک اکساید سنتتاز در سلول های اپی تلیال معده که موجب القای آسیب بافتی می شود. القای مرگ سلول های اپی تلیال معده

اپیدمیولوژی

اطلاعات زیادی درباره شیوع هلیکوباکتر پیلوری از سال ۱۹۸۴ هنگامی که ارگانیسم برای اولین بار در کشت جدا گردید جمع آوری شده است. بالاترین میزان بروز ناقلین در کشورهای در حال توسعه پیدا می شود که ۹۰-۷۰ % جمعیت اغلب قبل از ۱۰سالگی کلنیزه می شوند.

در مقابل کشورهای توسعه یافته مانند آمریکا میزان بروز کلونیزاسیون هلیکوباکتر پیلوری در افراد سالم درطی دوران کودکی به طور نسبی پایین است. تفاوت در میزان کلنیزاسیون بین کشورهای در حال توسعه و توسعه یافته بعلت بهبود استانداردهای بهداشتی در کشورهای توسعه یافته می باشد.
انسان مخزن اصلی این باکتری است به احتمال زیاد به وسیله راه مدفوعی- دهانی منتقل شود. این ارگانیسم به طور واضحی با بیماری هایی مانند گاستریت، زخم های معده، آدنوکارسینومای معده و لنفومای MALT مخاط معده همراه می باشد. انتظار می رود که درمان افراد کلنیزه شده یا عفونی شده باعث کاهش این بیماری ها شود. از بین بردن هلیکوباکتر پیلوری در بیماران بدون بیماری علامتدار بعلت نقش حفاظتی باکتری در برابر بیماری ریفلاکس به مری و آدنوکارسینومای مری تحتانی و کاردیای معده، عاقلانه نیست. مسلماً رابطه پیچیده ای بین هلیکوباکتر پیلوری و میزبانش وجود دارد که ناشناخته باقی مانده است.

بیماری های کلینیکی

گونه هلیکوباکتر به هلیکوباکترهای گاستریت (هلیکوباکتر پیلوری)، هلیکوباکتر روده ای (هلیکوباکتر پولوروم، هلیکوباکتر کانادنسیس، هلیکوباکتر کانیس، هلیکوباکتر فنلیا، هلیکوباکتر سینادی) می تواند تقسیم بندی شود. بیماری ناشی از هلیکوباکتر مستقیماً در ارتباط با مکان کلونیزاسیون است. برای مثال هلیکوباکتر پیلوری درارتباط با گاستریت است و در حالیکه گونه های روده ای عامل گاستروانتریت هستند.
امروزه مدارک قوی بالینی وجود دارد که هلیکوباکتر پیلوری عامل اتیولوژیک واقعی همه موارد گاستریت تیپ B است. این مدارک شامل موارد زیر هستند : (۱) ارتباط ۱۰۰درصدی بین گاستریت و عفونت با باکتری (۲) ایجاد عفونت آزمایشی هم در حیوانات و هم در انسان ها (۳) بازگشت هیستولوژیکی تغییرات پاتولوژیکی هنگامی که درمان اختصاصی برای ریشه کنی ارگانیسم استفاده می گردد. هلیکوباکتر پیلوری امروزه به عنوان عامل۸۰ درصد گاستریت و ۹۰ درصد زخم های دوازدهه پذیرفته شده است و با رفع ارگانیسم، بهبود زخم ها و تغییر معناداری در میزان عود بیماری حاصل می گردد.
گاستریت مزمن فاکتور خطری برای کارسینوم معده است بنابراین شگفت آور نیست که رابطه ای بین عفونت با هلیکوباکترپیلوری و آدنوکارسینوما آنتروم معده و نه ناحیه کاردیا (ناحیه ای از معده که به وسیله باکتری هلیکوباکتر پیلوری عفونی نمی شود) وجود داشته باشد. کلونیزاسیون پیلوری نیز با لنفوم سلول B مخاط همراه است. نقش هلیکوباکتر پیلوری در این بدخیمی ها مشاهده شده است. درمان بر ضد باکتری همراه با بازگشت لنفوم می باشد. گونه های سیندایی و فنلیا می توانند باعث گاستروانتریت و پروکتوکولیت همراه با سپتی سمی در مردان همجنس باز شوند. هلیکوباکتر سیندایی همچنین باعث سلولیت عودکننده همراه با تب و باکتریمی در بیماران سرکوب شده ایمنی می گردد.

تشخیص آزمایشگاهی

میکروسکوپی

گونه پیلوری به وسیله آزمایش هیستولوژیکی نمونه های بیوپسی معده تشخیص داده می شود. اگرچه ارگانیسم می تواند در نمونه های رنگ آمیزی شده با هماتوکسیلین- ائوزین یا رنگ گرم دیده شود ولی رنگ نقره وارتین استاری حساس تر می‌باشد. حساسیت و اختصاصیت آنالیز هیستولوژیکی تقریباً ۱۰۰٪ است و به عنوان استاندارد طلایی است. ولی با این وجود تست تهاجمی است و به عنوان تست معمول در آزمایشگاه انجام نمی شود.

تست اوره آز

تست اوره آز راه سریع تری برای تشخیص گونه پیلوری است. فعالیت اوره آز می تواند مستقیماً در نمونه های بالینی اندازه گیری شود. تولید فراوان اوره آز توسط ارگانیسم اجازه می دهد محصولات فرعی قلیایی در کمتر از ۲ ساعت تشخیص داده شوند. حساسیت تست مستقیم با نمونه های بیوپسی از ۷۵٪ تا ۹۵ ٪ متغیر است. بنابراین، واکنش مثبت دال بر عفونت فعال است. محدودیت این روش این است که نیاز به نمونه بیوپسی دارد.

تست اوره آز تنفسی غیر مهاجم است و از روی بازدم انجام می گیرد به طوری که محصول اوره ایزوتوپی را تولید کرده و مشخص می شود .حساسیت و اختصاصیت آن عالی است ولی متأسفانه نسبتًا گران است .

کشت

هلیکوباکتر پیلوری فقط می تواند در اتمسفر میکروآئروفیلیک روی محیط غنی شده با خون، هِمین یا شارکول رشد کند. غنی کردن محیط، باکتری را از رادیکال های آزاد اکسیژن، پراکسید هیدروژن و اسیدهای چرب محافظت می کند. نمونه ها نباید در محیط مخصوص کشت کمپیلوباکتر تلقیح شوند زیرا این محیط ها شدیداً مهار کننده هستند. کشت حساس نیست مگر این که نمونه های بیوپسی متعددی از موکوس معده تهیه گردد. به علاوه موفقیت کشت تحت تأثیر تجربه میکروبیولوژیست قرار دارد.

شناسایی اولیه بر اساس خصوصیات رشد در شرایط انتخابی، یافته های مورفولوژیکی میکروسکوپی تیپیک و تشخیص اکسیداز، کاتالاز و فعالیت اوره آز می باشد. شناسایی قطعی هلیکوباکتر پیلوری و باکتری های وابسته به وسیله واکنش های خلاصه شده در جدول ۲-۱۲ انجام می‌شود.

جداسازی آنتی ژنی

آنتی ژن های هلیکوباکتر پیلوری در مدفوع وارد می شود و می تواند با روش پلی کلونال ایمونواسی آنزیمی شناسایی شود. حساسیت و اختصاصیت آن به ترتیب تقریباً ۹۰ درصد و ۹۵ درصد است. این تست راحت انجام شده و ارزان می باشد، در بیمارانی که بیماری متوسط و شدید دارند نسبتاً درست است.

سرولوژی

سرولوژی به عنوان تست تشخیصی انتخابی است که به تنهایی یا همراه با تست های آنتی ژنی انجام می شود. عفونت با هلیکوباکتر پیلوری واکنش ایمنی هومورال را تحریک می کند که در صورت ادامه برخورد با باکتری پایدار می ماند. IgM در مراحل اولیه بیماری ظاهر شده و سپس کاهش پیدا می کند، IgA و IgG بعد از IgM ظاهر شده و تا ماه ها و سال ها باقی می مانند. به علت این که تیترهای آنتی بادی برای سال های زیادی باقی می ماند این تست نمی تواند تفاوت بین عفونت گذشته و حال را مشخص نماید. علاوه بر این تیترهای آنتی بادی با شدت بیماری یا پاسخ به درمان مرتبط نیست، اما برای اثبات برخورد با باکتری برای مطالعات اپیدمیولوژیکی یا برای بررسی اولیه بیمار دارای علامت مفید می باشند.

درمان، پیشگیری و کنترل

دستورات آنتی بیوتیکی متعددی برای عفونت های هلیکوباکتر پیلوری ارزیابی شده اند و استفاده از آنتی بیوتیک یا ترکیبی از آنتی بیوتیک و بیسموت بی تأثیر است. بیشترین موفقیت در بهبود گاستریت یا زخم پپتیک با ترکیب مهار کننده پمپ پروتون (مثل امپرازول) و یک یا چند آنتی بیوتیک (مانند تتراسیکلین، کلاریترومایسین، آموکسی سیلین، مترونیدازول) به دست می آید. بیسموت نیز می تواند اضافه گردد. در این زمان دستورات درمانی متعددی در حال استفاده هستند لیکن درمان با ترکیب تتراسیکلین، مترونیدازول، بیسموت و امپیرازول برای ۲ هفته، بیشتر از ۹۰ درصد عفونت را ریشه کن می کند. مقاومت در برابر مترونیدازول ممکن است ضرورت استفاده از مخلوط آنتی بیوتیکی را ایجاب نماید. عفونت با هلیکوباکتر سینادی و هلیکوباکتر فنلیا عموماً با آمپی سیلین یا جنتامایسین درمان می شود.

تلاش های زیادی برای تهیه واکسن هلیکوباکتر پیلوری صورت گرفته است. اوره آز و پروتئین شوک حرارتی منحصراً درسطح باکتری بیان می شون و موفقیت در استفاده از این آنتی ژن ها در تهیه واکسن درحال بررسی است.

خلاصه

خلاصه‌ی کمپیلوباکتر	
فیزیولوژی و ساختار باسیل های گرم منفی خمیده و نازک، به حدی نازک است که در اکثر مواقع باید با میکروسکوپ دارک فیلد مشاهده می شود. اکسیداز مثبت ، تخمیر کننده کربوهیدرات، میکروآئروفیل **ویرولانس** فاکتورهایی که تنظیم کننده ادهسین، حرکت، تهاجم به مخاط روده هستند. پروتئینS در فیتوس مانع از اتصال C3b و فاگوسیتوز وابسته به کمپلمان می شود. (مقاومت در برابر مرگ سرمی) سندروم گلین باره نوعی بیماری خود ایمنی ناشی از فعالیت آنتی ژنی متقاطع بین الیگوساکاریدهای موجود در کپسول باکتری و گلیکواسفنگولیپیدهای موجود بر روی سطوح بافت های عصبی است. **اپیدمیولوژی** عفونت های زئونوز، ماکیان نپخته منبع شایع عفونت های انسانی هستند. عفونت به وسیله بلع غذای آلوده، شیر غیر پاستوریزه یا آب آلوده منتقل می شود. انتقال از فردی به فرد دیگر غیر معمول است. دوز عفونی بالا است هر چند که اسید معده خنثی شود یا اصلاً وجود نداشته باشد. توزیع جهانی با عفونت های روده ای اکثراً در ماه های گرم سال مشاهده می شود.	**بیماری‌ها** انتریت حاد همراه با اسهال، بی قراری، تب و درد شکمی، اکثر عفونت ها خود محدود شونده هستند اما نمی توانند به مدت یک هفته یا بیشتر طول بکشند. فتوس در ارتباط با سپتی سمی بوده و به چندین اندام مختلف منتشر می شود. **تشخیص** روش میکروسکوپی حساس نیست. کشت با استفاده از محیط های اختصاصی که اکسیژن آن احیاء شده، دی اکسید کربن زیاد، برای گونه های ترموفیل حرارت بالا صورت می گیرد. نیاز به انکوباسیون بیش از ۲ روز **درمان، پیشگیری و کنترل** برای گاستروانتریت، عفونت خود محدود شونده ، و درمان با اریترومایسین و از طریق جبران آب و الکترولیت ها قابل کنترل می باشد. گاستروانتریت شدید و سپتی سمی با اریترومایسین درمان می شود (دارای انتخابی)، تتراسیکلین و فلوروکوینولون هم مناسب است. گاستروانتریت با عمل آوری مناسب غذا و مصرف شیر پاستوریزه، ممانعت از آلودگی مخازن آب قابل پیشگیری است.

خلاصه‌ی هلیکوباکتر پیلوری	
فیزیولوژی و ساختار باسیل های گرم منفی خمیده تولید اوره آزبه میزان زیاد شاخص هلیکوباکتری معده‌ای (مانند هلیکوباکتر پیلوری) و غیر معمول در هلیکوباکترهای روده‌ای (تست تشخیصی مهم برای هلیکوباکتر پیلوری) **ویرولانس** مراجعه به جدول ۷-۱۴ **اپیدمیولوژی** عفونت شایع است به ویژه آنهایی که در وضعیت بد اقتصادی-اجتماعی به سر می برند یا در اقوام در حال توسعه. انسان میزبان اولیه باکتری است. انتشار از فردی به فرد دیگر به ویژه مدفوعی - دهانی صورت می گیرد. مخزن حیوانی تاکنون شناخته نشده است. در سراسر جهان انتشار دارد و رویداد فصلی خاصی ندارد. **بیماری ها** مراجعه به جدول ۶-۱۴	**تشخیص** میکروسکوپی، بررسی بافت شناسی نمونه های بیوپسی حساس و اختصاصی است. اوره از، تست حساسی است. کشت نیاز به انکوباسیون در شرایط میکروآئروفیل دارد. رشد بسیار آرام است. نسبتاً غیر حساس است مگر این که چندین قطعه بافتی کشت شود. سرولوژی برای اثبات وجود هلیکوباکتر پیلوری مفید است. تست آنتی ژن هلیکوباکتر حساس و اختصاصی است، با نمونه مدفوع انجام می شود. **درمان، پیشگیری و کنترل** برای درمان عفونت های هلیکوباکتر پیلوری درمان با تتراسایکلین، مترونیدازول، بیسموت وامپرازول برای ۲ هفته از میزان موفقیت بالایی برخوردار است. درمان پروفیلاکسی افراد کلونیزه مفید نمی باشد و دارای اثرات جانبی از جمله مستعد کردن فرد نسبت به آدنوکارسینومای مری تحتانی می باشد. واکسن های انسانی معمولاً در دسترس نمی باشد.

فصل پانزدهم
کورینه باکتریوم، لیستریا، اریزیپلوتریکس، نوکاردیا

اهداف فصل

دانشجویان با مطالعه این فصل قادر خواهند بود:

- در مورد خصوصیات ساختاری و کشت کورینه باکتریوم، لیستریا، اریزیپلوتریکس و نوکاردیا توضیح دهند.
- اعضای جنسهای کورینه باکتریوم، لیستریا، اریزیپلوتریکس و نوکاردیا را نام ببرند.
- عوامل بیماریزایی کورینه باکتریوم، لیستریا، اریزیپلوتریکس و نوکاردیا را شرح دهند.
- پاتوژنز و بیماریهای ناشی از کورینه باکتریوم، لیستریا، اریزیپلوتریکس و نوکاردیا را شرح دهند.
- روشهای تشخیص، درمان و پیشگیری عفونتهای کورینه باکتریوم، لیستریا، اریزیپلوتریکس و نوکاردیا را توضیح دهند.

کورینه‌باکتریوم و سایر باسیل‌های گرم مثبت

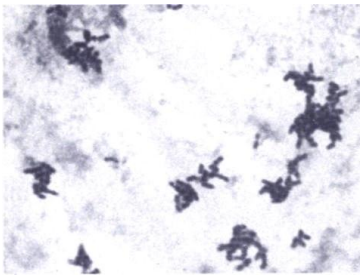
باسیل‌های گرم مثبت هوازی گروه ناهمگونی از باکتری‌ها هستند و به همین دلیل در یک گروه و دسته قرار داده می‌شوند. مورفولوژی، خصوصیات رنگ‌پذیری و درصد گوانین به اضافه سیتوزین از مهم‌ترین این خصوصات است (جدول ۱-۱۵). گروه کورینه باکتریوم و جنس‌های مرتبط با این گروه از دسته کورینه فرم‌ها هستند.

جدول ۱-۱۵ کورینه باکتریوم‌های مهم

ارگانیسم	تاریخچه پیدایش
کورینه باکتریوم	باسیل کوچک چماقی شکل
کورینه باکتریوم دیفتریه	اشاره به غشای کاذب روی فارنکس
کورینه باکتریوم جی کیوم	در ابتدا به عنوان گروه JK طبقه‌بندی شوند
کورینه باکتریوم اوره‌آ لیتیکوم	قادر به لیز اوره، این گونه به سرعت اوره را هیدرولیز می‌کنند
کورینه باکتریوم آمیکولاتوم	این گونه در دیواره سلولی مایکولیک اسید ندارد
کورینه باکتریوم مینوتیسیموم	اشاره به باسیل‌های کوتاه و کلنی‌های ریز دارد
کورینه باکتریوم سودوتوبرکلوزیس	بیماری ریوی مزمن (مثل سل) را در سایر پستانداران خونگرم ایجاد می‌کند
کورینه باکتریوم اولسرانس	می‌تواند ضایعات فارنژیال شبیه به کورینه باکتریوم دیفتریه ایجاد کند
ارکانوباکتریوم	باسیل کوتاه، به صورت کوکوباسیل‌های بسیار کوچک هستند
اورسکووبا	به نام کاشف میکروبیولوژیست آن اورسکو
توریسلا	شهری که برای اولین بار ارگانیسم از آن جدا شده است
بروی باکتریوم	گونه‌ها به صورت کوکوباسیل‌های کوچک هستند

این‌ها گروه بزرگ و نامتجانسی از باکتریها هستند که در دیواره سلولی آنها ترکیباتی از جمله آرابینوز، گالاکتوز، مزو دی آمینوپایمیلیک اسید و (در اغلب گونه‌ها) زنجیره کوتاهی از مایکولیک اسید وجود دارد. گونه‌های کورینه باکتریوم تنها کورینه فرم‌های با دیواره سلولی دارای مایکولیک اسید هستند (جدول ۲-۱۵). این باکتری‌ها گرم مثبت با زنجیره کوچک به صورت حروف V و Y و یا به صورت آرایش حروف چینی هستند (شکل ۱-۱۵). وجود دانه‌های متاکروماتیک با خصوصیت رنگ‌پذیری اختصاصی از دیگر خصوصیات این گروه می‌باشد. کورینه باکتریوم‌ها هوازی و بی‌هوازی اختیاری و غیرمتحرک و کاتالاز مثبت هستند. اغلب گونه‌های آن قدرت تخمیر کربوهیدرات‌ها و تولید اسیدلاکتیک را به عنوان یک محصول فرعی دارند. بیشتر گونه‌ها در محیط‌های عمومی آزمایشگاه رشد می‌کنند ولی تعدادی دیگر برای رشد به ترکیبات مکملی مانند لیپیدها نیاز دارند (گونه‌های چربی‌دوست یا لیپوفیل). بیش از ۶۰ گونه از کورینه باکتریوم‌ها شناسایی شده است.

کورینه باکتریوم در همه جا از جمله گیاهان، جانوران و نیز به صورت طبیعی و نرمال در پوست، دستگاه تنفسی فوقانی و دستگاه ادراری ـ تناسلی انسان زندگی می‌کنند. البته تمام گونه‌های این جنس می‌توانند به صورت پاتوژن‌های فرصت‌طلب درآیند (جدول ۳-۱۵). تعداد کمی از آنها در ارتباط با بیماری‌های انسانی هستند. معروف‌ترین آنها کورینه باکتریوم دیفتریه است که عامل بیماری دیفتری می‌باشد.



شکل ۱-۱۵ رنگ‌آمیزی گرم از گونه‌های کورینه باکتریوم در کشت خون

جدول۲-۱۵ ویژگی‌های جنس کورینه‌فرم

جنس	کاتالاز	تخمیر/اکسیداسیون	حرکت	دیواره سلولی		رنگ‌آمیزی گرم
				مایکولیک اسید	دی‌امینواسید	
کورینه باکتریوم	+	تخمیر/اکسیداسیون	−	+	مزو ـ DAP	باسیل‌های چماقی شکل
آرکانوباکتریوم	−	تخمیر	−	−	لیزین	باسیل نامنظم
بروی باکتریوم	−	اکسیداسیون	−	−	مزو ـ DAP	کوکوباسیل کوچک
اُسکوریا	−	تخمیر	متغیر	−	لیزین	باسیل زنجیره‌ای بلند
توریسلا	−	اکسیداسیون	−	−	مزو ـ DAP	باسیل بلند

جدول ۳-۱۵ گونه‌های کورینه باکتریوم مرتبط با بیماری‌های انسانی

ارگانیسم	بیماری
کورینه باکتریوم دیفتریه	دیفتری (تنفسی، جلدی)، فارنژیت و اندوکاردیت (سویه‌های غیرسم‌زا)
کورینه باکتریوم جی کیوم (گروه JK)	سپتی‌سمی، اندوکاردیت، عفونت‌های زخمی، عفونت ناشی از جسم خارجی (کاتتر، شنت، پروتز)
کورینه باکتریوم اوره آلیتیکوم (گروه	عفونت‌های مجرای ادراری ، پیلونفریت سپسیس، سپتی‌سمی، اندوکاردیت و

D2)	عفونت‌های زخمی
کورینه باکتریوم آمیکولاتوم	عفونت‌های زخمی، عفونت‌های ناشی از اجسام خارجی، سپتی‌سمی، عفونت‌های مجرای ادراری، عفونت‌های مجرای تنفسی
کورینه باکتریوم رای جلی	عفونت‌های مجرای ادراری ـ تناسلی در زنان
کورینه باکتریوم مینوتی سی‌موم	عفونت‌های زخم، عفونت‌های مجرای تنفسی
کورینه باکتریوم پسودودیفتریکوم	عفونت‌های مجرای تنفسی، اندوکاردیت
کورینه باکتریوم پسودوتوبرکلوزیس	لنفادنیت، لنفانژیت زخم شونده، تشکیل آبسه
کورینه باکتریوم استریانوم	عفونت‌های زخمی، عفونت‌های مجرای تنفسی، عفونت‌های ناشی از جسم خارجی
کورینه باکتریوم اولسرانس	دیفتری تنفسی
کورینه باکتریوم مکجین لئی	عفونت چشمی

کورینه باکتریوم دیفتریه

فیزیولوژی و ساختار

کورینه باکتریوم دیفتریه باسیل پلئومورف با رنگ‌پذیری نامنظم است که دانه‌های متاکروماتیک موجود در باسیل با رنگ‌آمیزی متیلن بلو مشخص می‌شوند. پس از انکوباسیون ۲۴ ساعته بر روی محیط بلادآگار (آگار خوندار) کلنی‌هایی به اندازه ۳-۱میلی‌متر ظاهر می‌شوند. برای مشخص کردن باکتری پاتوژن از سایر باکتری‌ها از محیط‌های افتراقی و اختصاصی استفاده می‌گردد. این گونه‌ها براساس مورفولوژی کلنی و خواص بیوشیمیایی به چهار بیوتیپ: بلفانتی، گراویس، اینترمدیوس و میتیس طبقه‌بندی می‌شوند. بیوتیپ اینترمدیوس و بلفانتی ندرتاً در ارتباط با دیفتری هستند.

ایمنی و پاتوژنز

این ارگانیسم نیازی به وارد شدن به جریان خون جهت بروز علایم و نشانه‌های سیستمیک بیماری ندارد. ژنی به نام tox کدکننده اگزوتوکسین در کورینه باکتریوم دیفتریه می‌باشد. یعنی تولید سم تحت کنترل فاژ (باکتریوفاژ بتا) می‌باشد. دو مرحله اصلی برای فعال شدن ژن مولد توکسین لازم است: (۱) تجزیه پروتئولیتیک قسمت ابتدایی پروتئین سم به منظور جدا شدن از دیواره باکتری (۲) شکسته شدن مولکول سم به دو قسمت پلی‌پپتیدی A و B، در حقیقت شکستن پیوندهای دی‌سولفیدی که باعث اتصال دو قسمت سم به هم شده‌اند.

سه ناحیه ساختمانی در مولکول سم دیفتری وجود دارد: ناحیه اتصال به گیرنده، ناحیه انتقالی و جابه‌جایی سم که در قسمت B قرار دارند (نقش انتقالی B برای قطعه A)، ناحیه اصلی یا ناحیه کاتالیتیک سم همان قطعه A است. گیرنده سم دیفتری فاکتور رشد اپیدرمی متصل به هپارین است که در سطح تعدادی از سلول‌های یوکاریوت وجود دارد. این گیرنده بیشتر در سطح سلول‌های قلب و اعصاب وجود دارند. به همین علت در بیماران مبتلا به نوع شدید دیفتری علایم و نشانه‌های قلبی ـ عصبی بروز می‌نماید. پس از اتصال سم به گیرنده اختصاصی در سطح سلول میزبان، ناحیه انتقال یا همان قسمت B با تغییر در غشای اندوزومی باعث تسهیل در ورود قسمت A به داخل سیتوزول می‌شود. قسمت A موجب توقف سنتز پروتئین در سلول‌های میزبان از طریق غیرفعال کردن فاکتور طویل کننده می‌شود.

اپیدمیولوژی

دیفتری بیماری با انتشار جهانی است که خصوصاً در مناطق فقیر شهری، نواحی پرجمعیت و جاهایی که برنامه واکسیناسیون از کیفیت مطلوبی برخوردار نیست مشاهده می‌شود. کورینه باکتریوم دیفتریه به طور معمول در افراد ناقل بدون علامت در ناحیه اوروفارنکس یا پوست افراد ایمن نسبت به بیماری وجود دارد (پس از برخورد با باکتری یا ایمنی با واکسن) این باکتری به وسیله قطرات آئروسل یا تماس پوستی از فردی به فرد دیگر منتقل می‌شود. انسان تنها مخزن شناخته شده میکروب است.

دیفتری در اصل بیماری کودکان است اما شیوع بالای این بیماری در افراد مسنی که در مناطق با ایمنی بالا و سطح مناسب واکسیناسیون اطفال، روی می‌دهد. به این معنی که ایمن‌سازی فعال اطفال در این دوره از زندگی باعث ایجاد آنتی‌توکسین می‌شود که تا دوران بلوغ محافظت کننده است ولی در افراد مسن این حالت وجود ندارد. به همین علت شیوع بالای بیماری در این افراد مشاهده می‌شود. عفونت پوستی با کورینه باکتریوم (دیفتری تماسی) هم بروز می کند.

بیماری‌های کلینیکی

بروز علائم کلینیکی در دیفتری به عوامل زیر بستگی دارد: (۱) محل عفونت (۲) وضعیت ایمنی بیمار (۳) ویرولانس باکتری. کورینه باکتریوم دیفتریه در افراد به شکلهای مختلف بروز می‌کند: استقرار بدون علامت در افراد کاملاً مصون، بیماری ملایم دستگاه تنفسی در بیماران با ایمنی جزیی و نوع شدید بیماری یا مرگ در افراد دارای ضعف سیستم ایمنی مشاهده می‌شود.

دیفتری تنفسی

پس از دوره کمون ۶-۲ روزه، بیماری دیفتری در دستگاه تنفسی بروز می‌کند. استقرار موضعی ارگانیسم در سلول‌های اپیتلیال فارنکس یا سطوح مجاور آن موجب آسیب موضعی در بافت شده که به علت فعالیت اگزوتوکسین می‌باشد. حمله ناگهانی بیماری به صورت بی‌قراری، زخم در ناحیه گلو، فارنژیت ملتهب و چرک‌دار و تب مختصر بروز می‌نماید. سپس این التهاب منجر به ایجاد غشای کاذب سخت می‌شود که شامل باکتری، لنفوسیت، پلاسماسل‌ها، فیبرین و سلول‌های مرده است. این اجزا باعث پوشانده شدن سطح لوزه‌ها می‌شوند. البته عفونت می‌تواند به زبان کوچک، سقف دهان (کام) و یا نازوفارنکس و حتی فارنکس سرایت نماید. این غشای کاذب به طور محکم به سطوح دستگاه و بافت تنفسی می‌چسبد. به طوری که دستکاری یا کندن این غشای کاذب باعث پخش توکسین و ورود آن به جریان خون می‌شود. پس از یک هفته، بیمار احساس بهبودی نموده و غشای کاذب از جای خود کنده شده و از محل خارج می‌گردد. عوارض بیماری با علایم شدید به صورت اختلالات تنفسی، عوارض قلبی، کما و سرانجام مرگ ظاهر می‌شود.

دیفتری پوستی

این بیماری در اثر تماس پوست با افراد مبتلا و آلوده به میکروب روی می‌دهد. ارگانیسم پس از استقرار در سطح پوست به بافت‌های زیرجلدی هم نفوذ کرده و باعث تخریب پوست می‌گردد. پاپول اولیه به یک اولسر مزمن تبدیل می‌شود که برخی مواقع با یک غشای خاکستری رنگ پوشیده می‌گردد. علایم سیستمیک بیماری در نتیجه اثرات اگزوتوکسین هم بروز می‌کند.

تشخیص آزمایشگاهی

شروع درمان بیمار مبتلا به دیفتری براساس تشخیص بالینی مناسب است نه براساس نتایج آزمایشگاهی، چرا که نتایج قطعی و قابل دسترس آزمایشگاهی در کمتر از یک هفته آماده نمی‌شوند.

میکروسکوپی

نتایج میکروسکوپی نمونه‌های بالینی مورد آزمایش تقریباً قابل اعتماد نیستند. رنگ‌آمیزی دانه‌های متاکروماتیک به وسیله متیلن بلو برای باکتری انجام‌پذیر است. این پدیده صفت اختصاصی در کورینه باکتریوم دیفتریه نبوده و گزارش اسمیر نیاز به تکنیک‌های ویژه‌ای دارد.

کشت

نمونه‌های مورد نظر جهت جداسازی و تشخیص کورینه باکتریوم دیفتریه باید از نازوفارنکس و گلو تهیه شده و در محیط‌های غیرانتخابی و یا محیط‌های اختصاصی برای این ارگانیزم مانند سیستئین تلوریت آگار، سرم تلوریت آگار، و محیط لوفلر کشت داده شوند.

تلوریت باعث مهار رشد اکثر باکتری‌های دستگاه تنفسی فوقانی و باسیل‌های گرم منفی می‌شود و کورینه باکتریوم دیفتریه با تولید کلنی‌های خاکستری و سیاه روی محیط مشخص می‌شوند. تجزیه سیستئین توسط سیستئیناز کورینه باکتریوم دیفتریه باعث ایجاد هاله قهوه‌ای در اطراف کلنی‌ها می‌شود. برای ارزیابی میکروسکوپی کلنی‌ها بهتر است از محیط لوفلر استفاده شود، زیرا باعث افزایش تولید دانه‌های متاکروماتیک در باکتری می‌شود.

تست تولید سم

تمام ایزوله‌های کورینه باکتریوم دیفتریه از لحاظ تولید اگزوتوکسین باید مورد آزمایش قرار گیرند. روش ارزیابی در شرایط آزمایشگاهی و با استفاده از ایمونودیفیوژن انجام می‌شود (تست الک[1]). سنجش خنثی‌سازی کشت بافتی با استفاده از آنتی‌توکسین یا سنجش خنثی‌سازی با تزریق نمونه حاصل از بیمار به صورت زیرجلدی در خوکچه هندی نیز انجام می‌شود. مرکز کنترل بیماری‌ها روش کاملاً پیشرفته‌ای را با استفاده از PCR برای جستجوی ژن مولد سم در نمونه‌های بالینی (سوآب آغشته به غشای کاذب یا بیوپسی) طرح‌ریزی کرده است. این روش از دقت و سرعت بالایی برخوردار است. البته نباید گونه‌های غیرسم‌زا را فراموش کرد چرا که این گونه‌ها در برخی مواقع با بیماری‌های مشخصی نظیر سپتی‌سمی، اندوکاردیت، آرتریت سپتیک، استئومیلیت و تشکیل آبسه در ارتباط هستند.

درمان، پیشگیری و کنترل

مهم‌ترین قدم برای درمان دیفتری استفاده از آنتی‌توکسین دیفتری برای خنثی کردن اگزوتوکسین است. البته این عمل باید قبل از اتصال اگزوتوکسین به سلول‌های میزبان صورت گیرد. هنگامی که سم وارد سلول می‌شود آن را می‌کشد و استفاده از آنتی‌توکسین فایده‌ای ندارد. استفاده از آنتی‌بیوتیک مانند پنی‌سیلین یا اریترومایسین جهت محدود کردن کورینه باکتریوم دیفتریه و نیز متوقف کردن تولید سم به وسیله باکتری کاربرد دارد. استراحت کامل و جدا کردن فرد بیمار جهت جلوگیری از پخش میکروب و نیز هوای پاک و تمیز جهت تنفس بیمار کاملاً ضروری است.

پس از بهبودی فرد ایمن سازی با توکسوئید لازم و ضروری است. برای پیشگیری از دیفتری علامت‌دار، ایمن کردن افراد به وسیله سم دیفتری در سن طفولیت ضروری می‌باشد. بچه‌ها با تزریق محلول واکسن DPT (دیفتری ـ سیاه‌سرفه ـ کزاز) به صورت چند نوبتی در ۲ و ۴ و ۶ و ۱۵ و ۱۸ ماهگی و در ۴ و ۶ سالگی با دریافت دوز یادآور ایمن می‌شوند. واکسیناسیون یادآور همراه با واکسن کزاز هر ۱۰ سال توصیه می‌شود.

افراد در محیط‌های بسته و در تماس با بیماران مبتلا به دیفتری، در معرض خطر بیماری هستند. نمونه‌های نازوفارنکس حاصل از بیمار باید جهت کشت در محیط‌های کاملاً بسته و محفوظ تهیه شود . درمان و پیشگیری با آنتی‌بیوتیک‌ها شامل پنی‌سیلین و اریترومایسین انجام گردد. در صورت تماس با افراد مبتلا به دیفتری و یا در صورت عدم دریافت دوز یادآور پس از ۵ سالگی باید بسرعت دوز یادآور توکسین دریافت گردد. افراد مبتلا به دیفتری پوستی باید همان مراقبت‌ها و پیشگیری‌های مربوط به مبتلایان دیفتری تنفسی را انجام دهند. در صورتی که عفونت پوستی یا تنفسی در اثر گونه‌های غیرسم‌زا باشد پروفیلاکسی با استفاده از آنتی‌بیوتیک ضرورتی ندارد.

---

۱ - *Eleck test*

سایر گونه‌های کورینه باکتریوم

تعداد زیادی از گونه‌های باکتریوم به صورت فلور نرمال در قسمت‌هایی از بدن پیدا می‌شوند که گاهی مواقع بیماری‌زا می‌شوند. کورینه باکتریوم جی کیوم پاتوژن فرصت‌طلب در بیماران مبتلا به نقص ایمنی است که خصوصیات آن به خوبی شناسایی نشده است. این ارگانیسم بیشتر در بیماران مبتلا به نقص سیستم خونی یا استفاده کنندگان از کاتترهای درون‌رگی بروز می‌کند. ناقلین این ارگانیسم بیشتر افراد به ظاهر سالم هستند ولی به هر حال در پوست ۴۰درصد افراد بستری در بیمارستان با توجه به وضعیت ایمونولوژیکی آنها ارگانیسم کلنیزه شده است. شرایط مستعد کننده برای این بیماری شامل بستری طولانی مدت در بیمارستان، گرانولوسیتوپنی، مصرف طولانی مدت آنتی‌بیوتیک یا شیمی‌درمانی می‌باشد. این ارگانیسم در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها بسیار مقاوم است به طوری که درمان آنتی‌بیوتیکی در طول مدت بستری شدن بیمار در بیمارستان موجب کلنیزاسیون ارگانیسم بر روی پوست می‌شود. این ارگانیسم از راه کاتتر درون رگی می‌تواند وارد شده و از راه خون در تمام بدن بیمار مخصوصاً بیماران دچار نقص ایمنی منتشر شود.

کورینه باکتریوم اوره آلیتیکوم به طورمعمول از افراد سالم جدا نمی‌شود. به هر حال می‌تواند پاتوژن مهم دستگاه ادراری باشد. این نام‌گذاری دلالت بر تولید اوره‌آز قوی در این ارگانیسم داشته، به طوری که تولید اوره به مقدار زیاد باعث قلیایی شدن ادرار شده و منجر به تشکیل سنگ‌های کلیوی یا ادراری (استروویت) می‌شود. افراد دارای نقص ایمنی، مشکلات ادراری ـ تناسلی، سابقه عمل جراحی ارولوژی و مصرف طولانی مدت آنتی‌بیوتیک در معرض خطر هستند. البته یکسری از کورینه باکتریوم‌های مولد اوره‌آز مانند کورینه باکتریوم آمیکولاتوم، کورینه باکتریوم گلوکورونولیتیکوم، کورینه باکتریوم رای جلی می‌توانند در ارتباط با عفونت‌های ادراری باشند.

کورینه باکتریوم آمیکولاتوم بیشتر ساکن پوست بوده و در اوروفارنکس مستقر نمی‌باشد. این گونه‌ها معمولاً از نمونه‌های کلینیکی جدا می‌شوند ولی به علت بی‌توجهی با سایر کورینه باکتریوم‌ها اشتباه می‌شوند. این گونه همانند کورینه باکتریوم جی کیوم و کورینه باکتریوم اوره آلیتیکوم مقاوم به آنتی‌بیوتیک بوده و یک پاتوژن فرصت‌طلب مهم تلقی می‌شود.

کورینه باکتریوم مینوتیسیموم در پوست افراد سالم کلنیزه می‌شود. عامل بیماری اریتراسما (نوعی عفونت سطحی پوست) است که منجر به تشکیل پتیشی ماکولار پورپورایی می‌شود. نقش کورینه باکتریوم مینوتیسیموم در این بیماری هنوز ناشناخته مانده است.

کورینه باکتریوم پسودوتوبرکلوزیس و کورینه باکتریوم اولسرانس ارتباط نزدیکی با کورینه باکتریوم دیفتریه دارند و حامل ژن‌های کورینه باکتریوم دیفتریه هستند. کورینه باکتریوم اولسرانس بیماری غیرقابل تشخیص از دیفتری ایجاد می‌کند، بیماری ناشی از کورینه باکتریوم پسودوتوبرکلوزیس به طور نادر اتفاق می‌افتد.

تعداد دیگری از گونه‌های کورینه باکتریوم هم می‌توانند عفونت‌های فرصت‌طلب در انسان ایجاد نمایند. این باکتری‌ها در سطح پوست و لایه‌های موکوسی وجود دارند به طوری که جدا کردن این ارگانیزم‌ها از نمونه‌های کلینیکی ممکن است مهم تلقی شده و یا در برخی موارد نشان دهنده آلودگی نمونه‌ها می‌باشد.

درمان عفونت‌های کورینه باکتریومی مسئله‌ساز است. کورینه باکتریوم جیکیوم و کورینه باکتریوم اوره آلیتیکوم و کورینه باکتریوم آمیکولاتوم نسبت به بیشتر آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم هستند. برای درمان از ونکومایسین استفاده می‌شود. سایر گونه‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها حساس هستند.

سایر جنس‌های کورینه فرم

سایر باسیل‌های گرم مثبت که در انسان کلنیزه شده و قادر به ایجاد بیماری می‌باشند نیز مورد بررسی قرار می‌گیرند (جدول ۴-۱۵ و جدول ۲-۱۵). آرکانوباکتریوم باعث ایجاد فارنژیت و بیماری‌های شبیه به تب مخملک، عفونت‌های چندمیکروبی زخم و در موارد کمتری عفونت‌های سیستمیک مانند سپتی‌سمی و اندوکاردیت می شود. این عفونت‌ها با پنی‌سیلین و اریترومایسین درمان می‌شوند.

جدول۴-۱۵ باسیل‌های گرم مثبت کورینه فرم کم‌اهمیت اما مرتبط با بیماری انسانی

ارگانیسم	بیماری
آرکانوباکتریوم	فارنژیت، سلولیت، عفونت‌های زخمی، تشکیل آبسه سپتی‌سمی، اندوکاردیت
بروی باکتریوم	سپتی‌سمی، اوستئومیلیت، عفونت‌های ناشی از اجسام خارجی (کاتتر، شنت، پروتز)
اورسکویا	سپتی‌سمی، اندوکاردیت، مننژیت، عفونت‌های بافت نرم، عفونت‌های ناشی از اجسام خارجی، عفونت‌های چشمی
توریسلا	عفونت گوش

بروی باکتریوم در سطح پوست کلنیزه شده و هنگامی که در محیط کشت رشد می‌کند بویی شبیه به پنیر تولید می‌کند. این باکتری عامل بوی بد پاها است. سایر بیماری‌های مهم در ارتباط با بروی باکتری باکتریوم شامل سپتی سمی، استئومیلیت و سایر عفونت‌های خارجی بدن هستند. به اریترومایسین، کلیندامایسین و سیپروفلوکساسین مقاوم هستند. اما تعدادی از گونه‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های سیپروفلوکساسین و نیز ونکومایسین، تتراسایکلین یا جنتامایسین حساسند.

اورسکوویا ساکن خاک و مواد آلی در حال فساد است این ارگانیزم باعث ایجاد سپتی‌سمی، اندوکاردیت، مننژیت، عفونت‌های بافت نرم و عفونت ناشی از اجسام خارجی می شود. درمان مؤثر از طریق انجام تست‌های تعیین حساسیت صورت می گیرد چرا که گونه‌های مقاوم به ونکومایسین گزارش شده‌اند.

توریسلا اوتیدیس از گوش افراد سالم و آلوده جدا می‌شود. این گونه به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام حساس بوده ولی به کلیندامایسین و اریترومایسین مقاوم هستند.

خلاصه

خلاصه‌ی کورینه باکتریوم دیفتریه

فیزیولوژی و ساختار

باسیل‌های گرم مثبت پلی‌مورفیک

اکثر سویه‌ها به خوبی بر روی محیط‌های عاری از لیپید رشد می‌کنند.

بی‌هوازی اختیاری (هم در حضور هوا و عدم حضور آن رشد می‌کنند.)

ویرولانس

اگزوتوکسین *A-B* که مانع از سنتز پروتئین می‌شود بر روی *EF-2* اثر می‌گذارد. سایرفاکتورهای ویرولانس ناشناخته مانده‌اند چون سویه‌های غیرسم‌زا نیز قادر به ایجاد بیماری سیستمیک هستند.

اپیدمیولوژی

انتشار در سراسر جهان خصوصاً در افراد غیرمصون و حاملین بدون علامت.

انسان تنها مخزن است و بر روی پوست یا نازوفارنکس حاملین وجود دارد.

انتشار از فردی به فرد دیگر از طریق قطرات تنفسی و تماس پوستی صورت می‌گیرد.

بیمای در افراد غیرواکسینه که در نواحی شهری زندگی می‌کنند و نیز اطفال و افراد بالغ با ایمنی ضعیف مشاهده می‌شود.

بیماری در ایالات متحده غیرمعمول است.

بیماری

دیفتری تنفسی: شروع ناگهانی با فارنژیت اگزوداتیو، گلودرد، تب با درجه پایین و کسالت؛ یک غشای کاذب ضخیم روی حلق به وجود می‌آید؛ در بیماران شدیداً درگیر، انسداد تنفسی، آریتمی قلبی کما و مرگ می‌تواند به وجود آید.

دیفتری پوستی: یک پاپول می‌تواند روی پوست ایجاد شود که ممکن است زخم بهبود نیابد؛ علائم سیستمیک می‌تواند به وجود آید.

تشخیص

میکروسکوپ روش غیراختصاصی است. دانه‌های متاکروماتیک در کورینه باکتریوم دیفتریه و سایر کورینه باکتریوم دیده می‌شود.

کشت بر روی محیط‌های غیرانتخابی (بلادآگار) و انتخابی (سیستئین تلوریت آگار، تلوریت سرم آگار) انجام می‌شود.

اثبات وجود اگزوتوکسین با روش‌های مولکولی و ایمونولوژی امکان‌پذیر است. اثبات توکسین‌زایی با استفاده از *PCR* و تست الک (Elek) است.

درمان، کنترل و پیشگیری

استفاده زودهنگام آنتی‌توکسین برای خنثی‌کردن اگزوتوکسین مفید است. استفاده از پنی‌سیلین یا اریترومایسین برای حذف کورینه باکتریوم دیفتریه و خاتمه تولید سم مؤثر می‌باشد.

استفاده از واکسن دیفتری و دوزهای یادآور برای افراد حساس لازم می‌باشد.

خلاصه‌ی سایر گونه‌های کورینه باکتریوم

فیزیولوژی و ساختار

باسیل‌های گرم مثبت با شکل منظم.
برخی گونه‌ها نیاز به لیپید برای رشدشان دارند (مانند جی کیوم، اوره آلیتیکوم، مک جین‌لئی)
اکثر سویه‌ها بی‌هوازی اختیاری هستند.

ویرولانس

اگزوتوکسین A-B ممکن است توسط کورینه باکتریوم اولسرانس و پسودوتوبرکلوزیس تولید شود.
پاتوژن‌های مجرای ادراری مولد اوره‌آز (آمیکولاتوم، گلوکورونولیتیکوم، رایجلی و اوره آلیتیکوم) هستند.
برخی گونه‌ها می توانند به اجسام خارجی (مانند کاتتر، شنت و پروتز) اتصال یابند.
برخی گونه‌ها به اکثر آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم هستند (آمیکولاتوم، جی کیوم، اوره آلیتیکوم)

اپیدمیولوژی

برخی عفونت‌ها اندوژن (به وسیله برخی گونه‌ها که بخشی از جمعیت باکتریایی طبیعی بر روی سطح پوست و غشاهای خارجی هستند) ایجاد می‌شود.

بیماری

سپتی‌سمی، اندوکاردیت، عفونت‌های ناشی از اجسام خارجی، عفونت‌های زخم، عفونت‌های مجرای ادراری، عفونت‌های تنفسی شامل دیفتری.

تشخیص

کشت بر روی محیط‌های غیرانتخابی اطمینان‌بخش است، هرچند که ممکن است دارای رشد آرام باشند و نیاز به غنی‌سازی محیط با لیپید باشد.

درمان، کنترل و پیشگیری

درمان با آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر برای حذف ارگانیسم مفید است.
برداشتن اجسام خارجی ضروری می‌باشد.

لیستریا و اریزیپلوتریکس

گروه هتروژنی از باکتری‌ها ،به صورت باسیل گرم مثبت، بدون اسپور و هوازی هستند. بعضی از آنها به عنوان پاتوژن انسانی شناخته شده‌اند (مثل کورینه باکتریوم دیفتریه، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس). بعضی در اصل یک پاتوژن حیوانی هستند که می‌توانند انسان را هم بیمار کنند (مثل اریزیپلوتریکس روزیپاتیا و رودوکوکوس اکویی) و یکسری به عنوان پاتوژن فرصت در بیماران بستری در بیمارستان یا افراد دارای نقص ایمنی بیماری‌زا هستند (مثل کورینه باکتریوم جی کیوم). تظاهرات بالینی این بیماری‌ها می‌تواند تشخیصی باشد.

شناسایی و تعیین هویت این ارگانیسم در آزمایشگاه مشکل است. یک روش مفید برای شناسایی اولیه این باکتریها مورفولوژی میکروسکوپی است. باسیل‌های گرم مثبت لیستریا، اریزوپلوتریکس متحدالشکل هستند (جدول ۶-۱۵). باسیل‌های کورینه فرم (شامل جنس کورینه باکتریوم) گروه بزرگی از باسیل‌های نامنظم می باشند. این از گروه باسیل‌ها توسط وجود مایکولیک اسید با زنجیره بلند در دیواره سلولی مشخص می‌شوند. ترکیبات دیواره سلولی در این باکتری‌ها باعث می‌شود که برای آنها رنگ‌آمیزی اسید فست بکار رود.

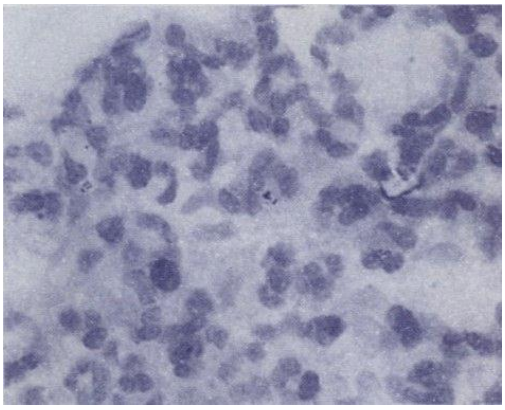
جدول ۶-۱۵ لیستریا و اریزوپلوتریکس

ارگانیسم	تاریخچه پیدایش
لیستریا	لیستریا، به نام کاشف انگلیسی آن، لرد لیستر
لیستریا مونوسیتوژنز	عصاره غشایی باعث تحریک تولید مونوسیت‌ها در خرگوش می‌شود، اما در بیماری انسان دیده نشده
اریزیپلوتریکس	شبیه مو که باعث ایجاد ضایعات پوستی قرمز و ملتهب می‌شود
اریزیپلوتریکس روزیوپاتیا	بیماری قرمز

لیستریا مونوسایتوژنز

جنس لیستریا شامل ۶ گونه است که لیستریا مونوسایتوژنز و لیستریا ایوانووی تنها پاتوژن‌های شناخته شده‌اند. لیستریا مونوساتیوژنز پاتوژن مهم انسانی و لیستریا ایوانووی پاتوژن حیوانی است. لیستریا مونوسایتوژنز باسیل کوتاه، غیرشاخه‌ای، گرم مثبت و بی‌هوازی اختیاری، که قادر به رشد در محدوده دمایی وسیعی است (۱ تا ۴۵ درجه) و در غلظت بالای نمک رشد می کند (شکل ۲-۱۵). باسیل‌های کوتاه به صورت تک ، جفت یا زنجیره‌های کوتاه دیده می‌شوند که ممکن است با استرپتوکوکوس پنومونیه یا انتروکوکوس اشتباه شوند. باکتری در دمای اتاق متحرک ولی در ۳۷ درجه غیرمتحرک است.

وقتی که یک قطره از محیط مایع برای بررسی میکروسکوپی استفاده می‌شود حرکت غلتیدن از خود نشان می‌دهد و روی بلاد آگار همولیز بتای ضعیفی ایجاد می‌کند. این مشخصات افتراقی (مورفولوژی، رنگ‌آمیزی گرم، حرکت، همولیز بتا) برای تشخیص ابتدایی مفید هستند. اگرچه لیستریا به طور وسیع در طبیعت وجود دارد ولی بیماری ناشی از آن در انسان شایع نیست و به چند گروه محدود می‌شود: نوزادان، افراد مسن، خانمهای باردار، بیماران دارای نقص ایمنی سلولی.



شکل ۲-۱۵ رنگ‌آمیزی گرم لیستریا یا مونوسایتوژنز در مایع نخاعی

پاتوژنز و ایمنی

لیستریا منوسایتوژنز یک پاتوژن درون سلولی اختیاری می‌باشد که در ماکروفاژها، سلول‌های اپیتیلیال و فیبروبلاست رشد می کند. با استفاده از مدل حیوانی نشان داده شده که عفونت در سلول‌های روده یا سلول‌های M پلاک‌های پیر آغاز می‌گردد. ورود باکتری به درون سلول‌های غیرفاگوسیتیک به وسیله گروهی از پروتئین‌ها بنام اینترنالین‌ها (مثلاً $InIC$ ، $InIB$ ، $InIB$) که با گیرنده‌های گلیکوپروتئین سطح سلولی میزبان واکنش می‌دهند صورت می‌گیرد. به دنبال ورود باکتری به درون سلول‌های فاگوسیتیک، pH اسیدی فاگولیزوزم‌ها، اگزوتوکسین باکتریایی، *لیستریولیزین* O، و دو آنزیم *فسفولیپاز* C مختلف را فعال نموده و سبب آزادی باکتری به درون سیتوزول سلولی می‌گردد. باکتری شروع به همانندسازی نموده و از وسط سلول به طرف غشاء سلولی حرکت می‌نماید. حرکت باکتری وابسته به پروتئین باکتریایی $ActA$ می‌باشد. این پروتئین که در سطح سلولی در یکی از انتهاهای باکتری قرار گرفته تجمع اکتین را هماهنگ می‌سازد. از این رو باکتری به طرف غشای سلولی حرکت کرده و با ایجاد برجستگی، باکتری به درون سلول مجاور رانده می شود. هنگامی که باکتری توسط سلول مجاور دربرگرفته می‌شود مراحل لیز فاگولیزوزمی، همانندسازی باکتریایی و حرکت تکرار می‌شود. به دنبال ورود باکتری به درون ماکروفاژ، توسط حامل‌هایی از میان لایه روده عبور کرده و به کبد و طحال رفته در نتیجه بیماری انتشار می‌یابد.

این باکتری در ماکروفاژها همانندسازی کرده و در میان سلول‌ها حرکت می‌کند و از اثر آنتی‌بادی در امان می ماند. بنابراین، ایمنی همورال نقش چندان مهمی در عفونت ناشی از *لیستریا مونوسایتوژنز* ندارد. به این دلیل بیماران دارای نقص ایمنی سلولی و نه ایمنی هومورال به عفونت‌های شدید حساس می‌باشند.

اپیدمیولوژی

لیستریا منوسیتوژنز از خاک، آب، سبزیجات و محتویات روده پستانداران گوناگون، پرندگان، ماهی، حشرات و حیوانات دیگر جدا شده است. منبع اولیه این ارگانیسم، خاک و گیاهان فاسد است. اگرچه شیوع ناقل انسانی ناشناخته است اما ناقلی مدفوعی در ۱ تا ۵ درصد افراد سالم رخ می‌دهد. زیرا برخورد و کلنیزاسیون زودگذر است و در بیشتر افراد رخ می‌دهد. شیوع بیماری در جمعیت در معرض خطر، از قبیل نوزادان، افراد مسن، زنان آبستن و بیماران مبتلا به سندروم نقص ایمنی اکتسابی AIDS، پیوند کلیوی و تومورهای عضو توپر یکسان نیست.

لیستریوز انسانی بیماری اسپورادیک (تک‌گیر) می‌باشد که در طول سال دیده می‌شود اما شیوع بیماری در ماه‌های گرم سال بیشتر می‌باشد. اپیدمی‌ها و موارد اسپورادیک لیستریوز در ارتباط با مصرف شیر آلوده، پنیرهای نرم، گوشت نپخته شده، سبزیجات خام نشسته می‌باشد. چون لیستریا در محدوده وسیعی از pH و در طی فرآیند طولانی سرد کردن آلوده می‌شوند، اگر غذا پخته نشود

یا به میزان کافی طبخ نشود مثلاً میکرویو کردن گوشت خوک، بوقلمون، هات داگ (نوعی سوسیس) قبل از مصرف می‌تواند سبب بیماری گردد. میزان مرگ و میر لیستریای علامت دار حدود ۲۰ تا ۳۰درصد می‌باشد که این میزان تقریباً از همه بیماری‌های ایجاد شده بوسیله غذا بیشتر می‌باشد.

بیماری‌های کلینیکی

بیماری نوزادان

دو شکل از بیماری در نوزادان شرح داده شده است: (۱) بیماری زودرس که از طریق جفت منتقل شده و (۲) بیماری تأخیری که پس از بیماری اولیه کسب شده است. بیماری زودرس گرانولوماتوز اینفنتی سپتیکا نامیده می‌شود که یک بیماری مخرب است و دارای میزان مرگ و میر بالایی می‌باشد مگر این‌که فوراً درمان گردد . این بیماری به وسیله تشکیل آبسه‌های منتشر و گرانولوماها در ارگان‌های مختلف مشخص می‌شود. بیماری تأخیری ۲ تا ۳ هفته پس از تولد به شکل مننژیت یا مننگوآنسفالیت همراه با سپتی‌سمی رخ می‌دهد. علائم کلینیکی اختصاصی نیستند از این رو باید به دیگر عوامل ایجاد کننده بیماری سیستم عصبی مرکزی نوزادان از قبیل بیماری استرپتوکوکی گروه B توجه کرد.

بیماری در افراد بالغ سالم

بیشتر عفونت‌های لیستریایی در بالغین سالم فاقد علامت بوده یا به شکل بیماری شبه آنفلوانزای ملایم ظاهر می‌شوند. علائم معدی ـ روده‌ای در بعضی بیماران دیده می شود. برعکس بیماری در افراد مبتلا به نقص ایمنی سلولی به شکل شدیدتری اتفاق می‌افتد.

مننژیت در بالغین

مننژیت شایع‌ترین شکل عفونت لیستریایی در بالغین می‌باشد اگرچه علائم کلینیکی و نشانه‌های مننژیت ناشی از این ارگانیسم اختصاصی نیستند، لیستریا باید در بیماران دارای پیوند عضو یا سرطان و در زنان باردار مورد توجه قرار گیرد.

باکتریمی اولیه

بیماران دارای باکتریمی ممکن است دارای تاریخچه نامشخص از لرز وتب (غالباً در زنان باردار دیده می‌شود) یا وجود علایم حاد و با تب بالا و کاهش فشار خون باشند. فقط بیماران دارای نقص ایمنی شدید و نوزادان زنان حامله دارای سپسیس در خطر مرگ می‌باشند.

تشخیص آزمایشگاهی

میکروسکوپی

انجام رنگ‌آمیزی گرم روی مایع مغزی نخاعی (CSF) به طور تیپیک ارگانیسمی را نشان نمی‌دهد زیرا به طور کلی تعداد باکتری کمتر از غلظت قابل تشخیص است (مثلاً 10^4 باکتری در هر میلی‌لیتر یا کمتر از آن). این موضوع برخلاف سایر پاتوژن‌های عامل باکتریمی است که در سیستم عصبی مرکزی ایجاد عفونت می‌کنند چون این باکتری‌ها دارای غلظتی ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ برابر بیشتر از لیستریا می‌باشند. در رنگ‌آمیزی گرم باکتری به صورت کوکوباسیل گرم مثبت داخل و خارج سلولی دیده می‌شود. در افتراق این باکتری از باکتری‌های دیگر مانند: استرپتوکوک پنومونیه، انتروکوکوس، کورینه باکتریوم و گاهی هموفیلوس باید توجه کافی داشت.

کشت

لیستریا روی بیشتر محیط‌های آزمایشگاهی تجاری رشد می‌کند. کلنی این باکتری روی محیط کشت آگار پس از ۲-۱ روز به صورت کوچک و گرد مشاهده می‌شود. برای نشان دادن *لیستریا* در نمونه‌های آلوده استفاده از محیط‌های انتخابی و *غنی‌سازی در سرما* (نگهداری نمونه در سرما برای مدت طولانی) می توان لیستریا را از دیگر باکتری‌های مشابه از نظر مورفولوژیکی افتراق داد. این باکتری همولیز ضعیفی ایجاد می‌کند و یا در ابتدا ممکن است همولیز مشاهده نگردد. همولیز زمانی که ارگانیسم نزدیک استافیلوکوکوس اورئوس قرار می‌گیرد، افزایش پیدا می‌کند (*CAMP* مثبت). حرکت اختصاصی آن در محیط مایع یا نیمه جامد برای تشخیص اولیه باکتری می‌تواند مفید باشد

تعیین هویت باکتری

از تست‌های بیوشیمیایی و سرولوژیکی برای مشخص کردن پاتوژن استفاده می‌گردد. ۱۳ سروتیپ کلی شرح داده شده است. سروتیپ های 1/2a و 1/2b و *4b* در بیشتر عفونت‌های بالغین و نوزادان شرکت می کنند. چون سروتیپ‌های کمی از افراد دارای بیماری جدا شده، بنابراین سروتایپینگ مفید نیستند. روش‌هایی مانند پروفایل آنزیمی (مثلاً *MLEE*) آنالیز ژنومیک (مثلاً ریبوتایپینگ، *PFGE* و *RAPD*) استفاده می شود. سویه‌های سروتیپ 1/2a بسیار هتروژن بوده و با همه روش‌های فوق‌الذکر می‌توان آنها را تیپ‌بندی نمود. برعکس سروتایپ *4b* هوموژن بوده و برای افتراق آن روش‌های متعددی مورد نیاز می‌باشد.

درمان، پیشگیری و کنترل

از پنی‌سیلین یا آمپی‌سیلین به تنهایی یا همراه جنتامایسین برای درمان انتخابی عفونت ناشی از *لیستریا مونوساسیتوژنز* استفاده می‌شود. لیستریا به طور طبیعی به سفالوسپورین‌ها مقاوم می‌باشد. از اریترومایسین در بیماران حساس به پنی‌سیلین می‌توان استفاده کرد اما مقاومت به تری‌متوپریم و تتراسایکلین‌ها مشاهده شده است. مقاومت به آمینوگلیکوزیدها نیز گزارش شده است. ژن‌های مربوط به مقاومت به تتراسایکلین‌ها و آمینوگلیکوزیدها روی پلاسمیدهای کنژوگاتیو و ترانسپوزون که از انتروکوکوس منشاء گرفته‌اند، پیدا شده است. افزایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی نگرانی جدی است و باید کنترل شود.

جلوگیری از لیستریا به علت فراگیر بودن باکتری و وجود عفونت‌های اسپورادیک مشکل است. افراد در معرض خطر باید از خوردن غذاهای خام یا کم پخته شده با منشاء حیوانی، پنیرهای نرم و سبزیجات خام شسته نشده خودداری نمایند. واکسن در دسترس نمی‌باشد و درمان آنتی‌بیوتیکی پیشگیری کننده برای بیماران در معرض خطر فاقد ارزش می‌باشد.

اریزیپلوتریکس

فیزیولوژی و ساختار

جنس اریزیپلوتریکس دارای سه گونه می‌باشد که گونه *اریزوپلوتریکس رزوپاتیا* باسیل گرم مثبت، فاقد اسپور، بی‌هوازی اختیاری است که در تمام جهان در حیوانات اهلی و وحشی وجود دارد. باسیل‌ها باریک و گاهی اوقات پلی‌مورفیک می‌باشند و تمایل به تشکیل فیلامان‌های طویل شبیه مو دارند، ممکن است به راحتی رنگ خود را از دست داده و گرم منفی دیده شوند. ارگانیسم میکروآئروفیل است و به ۵ تا ۱۰ درصد دی‌اکسید کربن نیاز دارد. پس از ۳-۲ روز انکوباسیون کلنی‌های کوچک، خاکستری با همولیز آلفا تشکیل می‌دهد. بیماری حیوانی به خصوص در خوک روی میدهد.

پاتوژنز

شناخت کمی درباره فاکتورهای ویرولانس در *اریزیپلوتریکس* وجود دارد. ایجاد بیماری در خوک در ارتباط با تولید آنزیم‌هایی مانند: هیالورونیداز و نورآمینیداز می‌باشد. به علت این که این ارگانیسم پاتوژن انسانی غیرمعمول است جستجوی باکتری در انسان انجام نگرفته است. ساختار شبه کپسولی با میکروسکوپ الکترونی مشخص شده است که می‌تواند باعث مهار فاگوسیتوز شود.

اپیدمیولوژی

اریزیپلوتریکس ارگانیسم در تمام جهان گسترش دارد. آن را می‌توان از روی لوزه‌ها یا دستگاه گوارشی بسیاری از حیوانات اهلی و وحشی شامل پستانداران، پرندگان و ماهی‌ها جدا نمود. این باکتری در خوک و بوقلمون به میزان فراوانی کلنیزه می‌گردد. بیماری زئونوتیک می‌باشد و قصابان، عمل آورندگان گوشت، کشاورزان، پرورش دهندگان ماکیان، پرورش‌دهندگان ماهی و دامپزشکان در معرض بالای خطر می‌باشند، عفونت‌های جلدی به طور تیپیک پس از تزریق زیرجلدی ارگانیسم از طریق خراش یا زخم‌های عمیق در طی کار با تولیدات حیوانی آلوده یا خاک آلوده ایجاد می گردد. شیوع بیماری انسانی نامشخص است، زیرا عفونت ناشی از *اریزیپلوتریکس* گزارش نمی شود.

بیماری‌های کلینیکی

دو شکل از بیماری توسط اریزیپلوتریکس در انسان شرح داده شده است: (۱) عفونت موضعی (*اریزیپلوئید*) و (۲) شکل سپتی سمی. *اریزیپلوئید* زخم پوستی التهابی است که ۲ تا ۷ روز بعد از تلقیح در جایگاه تروما گسترش می‌یابد. زخم‌های بیشتر در روی انگشتان و دست‌ها مشاهده می‌شود و دارای لبه برآمده و بنفش رنگ و مرکز کم‌رنگ هستند. زخم دردناک و خارش دار است که به آرامی گسترش یافته و ناحیه مرکزی و افروخته یا احساس نیش دارد. چرک غیرمعمول است و این شاخصی برای تشخیص اریزیپلوئید از اریزیپلاز استرپتوکوکی می باشد. بهبودی خودبه‌خودی بوده اما می‌توان با درمان آنتی‌بیوتیکی مناسب آن را تسریع بخشید. انتشار عفونت نادر است و اغلب در ارتباط با تظاهرات سیستمیک می‌باشد. اما نتایج کشت به طور تیپیک از نظر وجود ارگانیسم منفی می‌باشند.

شکل سیستمیک عفونت اریزیپلوتریکس غیرمتداولتر است. اما هنگامی که ظاهر می‌شود به فراوانی همراه با اندوکاردیت است. اندوکاردیت ناشی از این باکتری ممکن است شروع حادی داشته باشد اما معمولاً به صورت تحت حاد است. گرفتار شدن دریچه‌های از قبل آسیب دیده قلب (به خصوص دریچه آئورت) شایع است. سایر عفونت‌های سیستمیک (تشکیل آبسه، مننژیت، استئومیلیت) نسبتاً نادر است.

تشخیص آزمایشگاهی

باسیل‌ها فقط در بافت عمقی زخم قرار گرفته‌اند از این رو بیوپسی چند لایه یا آسپیراسیون عمیق باید از حاشیه زخم جمع‌آوری گردد. نتایج میکروسکوپی و کشت نمونه‌های جمع‌آوری شده از سطح به طور متغیر ارگانیسم را نشان می‌دهند. *اریزیپلوتریکس* سخت رشد نبوده و روی بیشتر محیط‌های آزمایشگاهی معمول در حضور ۵ تا ۱۰ درصد رشد می‌کند. عدم تحرک و کاتالاز منفی این ارگانیسم را از لیستریا افتراق می‌دهد. از تست‌های بیوشیمیایی برای تشخیص قطعی استفاده می‌شود. در محیط تریبل شوگر آیرون آگار (TSI) سولفید هیدروژن تولید می‌کند.

درمان، پیشگیری و کنترل

اریزیپلوتریکس به پنی‌سیلین که آنتی‌بیوتیک انتخابی برای این باکتری است حساس می‌باشد. داروهایی مثل سفالوسپورین‌ها، اریترومایسین و کلیندامایسین معمولاً برای این باکتری سمی است. کلیندامایسین در آزمایشگاه مؤثر بوده اما ارگانیسم به سولفانامیدها، آمینوگلیکوزیدها و ونکومایسین مقاوم است. برای جلوگیری از عفونت در افراد با خطر بالا می‌توان از دستکش و دیگر پوشش‌های مناسب روی قسمت‌هایی از پوست که در معرض برخورد باکتری است استفاده نمود. برای کنترل بیماری در خوک واکسیناسیون انجام می‌شود.

خلاصه

خلاصه‌ی عفونت‌های اریزیپلوتریکس

فیزیولوژی و ساختار

باسیل‌های گرم مثبت نازک پلی‌مورف که قادر به تشکیل رشته‌های طویل هستند.

میکروآئروفیل، بی‌هوازی اختیاری

رشد آرام و نیازمند به انکوباسیون ۲ تا ۳ روزه

ویرولانس

اطلاعات کافی در مورد آن در دسترس نیست.

تولید هیالورونیداز و نورآمینیداز احتمالاً مهم است.

اپیدمیولوژی

ارگانیسم فراگیر اما پاتوژن غیرمعمول محسوب می‌شود.

کلنیزاسیون در خوک و بوقلمون و سایر حیوانات مشاهده شده است.

بیماری شغلی در قصابان، دست‌اندرکاران گوشت، مزرعه‌داران، کارگران مرغداری‌ها، دست‌اندرکاران پرورش ماهی و دامپزشکان محسوب می‌شود.

بیماری

اریزیپلوئید: یک ضایعه ملتهب پوستی دردناک و خارش‌دار با لبه برجسته بنفش رنگ و مرکز روشن‌تر؛ یک عفونت پوستی منتشر به همراه تظاهرات سیستمیک می‌تواند بروز کند.

بیماری سپتی‌سمیک: بهبود باکتری در خون مشخصاً در ارتباط با اندوکاردیت (فرم حاد یا به صورت شایع‌تر فرم مزمن) می‌باشد؛ به ندرت ممکن است ایجاد آبسه، مننژیت یا استئومیلیت نماید.

تشخیص

باسیل گرم مثبت و رشته‌ای طویل

بیوپسی از لبه‌های برجسته زخم

رشد روی بلادآگار و شکلات آگار در ۵ تا ۱۹ درصد CO_2

کاتالاز منفی و غیرمتحرک، تخمیرکننده ضعیف و تولید SH_2 در محیط (TSI)

درمان، کنترل و پیشگیری

پنی‌سیلین داروی انتخابی است و ارگانیسم به سفالوسپورین‌ها، اریترومایسین و کلیندامایسین فلوروکوینولون‌ها حساس است.

مقاوم به ونکومایسین، حساسیت متغیر، آمینوگلیکوزید و سولفونامیدها

کارگران باید پوست خود را هنگامی که با حیوانات و فرآورده‌های حیوانی کار می‌کنند بپوشانند. گله خوک باید واکسینه شود.

خلاصه‌ی لیستریا

فیزیولوژی و ساختار

کوکو باسیل‌های گرم مثبت که غالباً شبیه انتروکوک‌ها آرایش می‌یابند.

بی‌هوازی اختیاری

متحرک در درجه حرارت اتاق، بتاهمولیتیک ضعیف و قادر به رشد در $۴^{\circ}C$ (ارزش تشخیصی دارد).

ویرولانس

پاتوژن درون‌سلولی اختیاری که قادر به گریز از پالایش به واسطه آنتی‌بادی است. سویه‌های ویرولان، مولد فاکتورهای اتصال به سلول (اینترنالین)، همولیزین. (لیستریولیزین O، دو فسفولیپاز CS) و پروتئینی که واسطه حرکت مستقیم اکتین ($ActA$) است.

رشد در یخچال در غذاهای آلوده می‌تواند منجر به افزایش غلظت باکتری شود.

اپیدمیولوژی

از خاک، آب و سبزیجات و انواع مختلفی از حیوانات از جمله انسان (در حاملین ضعیف مبتلا به بیماری معدی ـ روده‌ای) جدا شده است.

بیماری مرتبط با مصرف فرآورده‌های غذایی آلوده (مانند پنیر نرم، شیر، بوقلمون، سبزیجات خام مثل کلم) یا از جفت مادر به نوزاد منتقل می‌شود.

موارد اسپورادیک و اپیدمیک در سراسر سال روی می‌دهد و در ماه‌های گرم سال بیشتر است. جوانان و افراد مسن با نقص ایمنی سلولی در معرض خطر بیماری هستند.

بیماری

بیماری نوزادان (دوران نوزادی)

بیماری زودرس: گرانولوماتوز اینفنتی سپتیکا

از راه جفت در داخل رحم منتقل می‌شود و مشخصه آن آبسه و گرانولوم‌های منتشر در ارگان‌های متعدد است.

بیماری دیررس: در زمان تولد یا اندکی بعد از آن ایجاد می‌شود و خود را به صورت مننژیت یا مننگوانسفالیت همراه با سپتی‌سمی نشان می‌دهد.

بیماری در بالغین سالم: بیماری شبه آنفلوانزای تیپیک با یا بدون گاستروانتریت

بیماری در خانم باردار یا بیماران دچار نقص ایمنی سلولی: می‌تواند به شکل باکتریمی اولیه یا بیماری منتشر همراه هیپوتانسیون (افت فشار خون) و مننژیت تظاهر کند.

تشخیص

روش میکروسکوپی دقت تشخیصی چندانی ندارد. کشت نیازمند ۲ تا ۳ روز غنی‌سازی در سرمای در ۴-۳ درجه است.

درمان، کنترل و پیشگیری

درمان انتخابی در موارد بیماری شدید، پنی‌سیلین یا آمپی‌سیلین به تنهایی یا همراه با جنتامایسین افراد در معرض خطر شدید از خوردن غذاهای نپخته حیوانی، پنیر نرم و سبزیجات خام شسته اجتناب نمایند.

نوکاردیا و باکتری‌های مرتبط با آن

اکتینومیسس‌های هوازی باسیل‌های گرم مثبت و کاتالاز مثبت هستند. این باکتری‌ها در بدن انسان و حیوانات کلونیزه شده و در خاک، سبزیجات و گیاهان در حال فساد یافت می‌شوند. بعضی از اکتینومیسس‌ها تولید رشته‌هایی همانند هایف‌های قارچ می‌نمایند. این رشته‌ها در محیط‌های کشت و نمونه‌های کلینیکی به وجود می‌آیند (جدول ۱۱-۱۵). به هرحال از لحاظ ساختمان دیواره سلولی و حساسیت آنتی‌بیوتیکی شبیه باکتری‌ها هستند.

نوکاردیاها در راسته اکتینومیستال‌ها قرار دارند. این راسته شامل جنس‌هایی هستتند که براساس شباهت‌های مورفولوژی با هم در یک گروه قرار گرفته‌اند. می‌توان اکتینومیست‌های مهم از نظر پزشکی را براساس وجود مایکولیک اسید در دیواره سلولی به دو گروه تقسیم کرد (جدول ۱۲-۱۵).

جدول ۱۱-۱۵ اکتینومیسس‌های مهم

ارگانیسم	تاریخچه پیدایش
اکتینومیست	رشته‌های قارچی که در محیط کشت ،کلونی‌های متشکل از رشته‌ها را ایجاد کرده‌اند.
اکتینومادورا	ارگانیسم در ابتدا به عنوان عامل مادورا فوت شرح داده شد.
درماتوفیلوس	پوست دوست
نوکاردیا آبسه سوس	به نام کاشف آن ادموند نوکارد
نوکاردیا آستروئیدس	هایف ستاره‌ای شکل
نوکاردیا برازیلینسیس	اولین جداسازی از یک مرد برزیلی
نوکاردیا سیریاسی گرگیکا	اشاره به کلیسای سنت جورج که این ارگانیسم برای اولین بار از آنجا جدا شد.
نوکاردیا فارسینیکا	جداسازی اولیه ارگانیسم از گاوهای مبتلا
نوکاردیا نووا	گونه جدید
نوکاردیا اُتیتیدیست	عامل عفونت گوش در خوکچه هندی
نوکاردیا پااُسی وُرانس	این گونه فقط مقدار کمی از ترکیبات منبع کربن و انرژی استفاده می‌کند.
نوکاردیا سودوبرازیلینسیس	از نظر فنوتیپی شبیه نوکاردیا برازیلینسیس است.
نوکاردیا ترانس والینسیس	انتقال یافته از آفریقای جنوبی
نوکاردیا وترانا	اشاره به بیمارستان نظامی که برای اولین بار ارگانیسم از آنجا جدا شد.
نوکاردیا دیوپسیس	ارگانیسم شبیه نوکاردیا
ردوکوکوس اکویی	میکروارگانیسم ابتدا از اسب‌ها جدا شده است.
ساکارومونوسپورا	ارگانیسم تک اسپوری از نیشکر
ساکاروپلی اسپورا	ارگانیسم چند اسپوری از نیشکر
استرپتومسیس	رشته‌های قارچی شکل انعطاف‌پذیر
ترمواکتینومیسس	رشته‌های قارچی گرمادوست
تروفریما ویپلی	اولین بار توسط جورج ویپل توصیف شد
شوگاموشی	نامگذاری به نام میکروبیولوژیست ژاپنی میشوتسوهورا، کسی که برای اولین بار ایزوله اولیه این ارگانیسم را توصیف کرد.
گوردونیا	اشاره به کاشف میکروبیولوژیست ان روت گوردن

جدول ۱۲-۱۵ اکتینومیست‌های هوازی پاتوژن
اکتینومیست‌های دارای مایکولیک اسید
کورینه باکتریاسیه
نوکاردیاسیه
نوکاردیا
رودوکوکوس
گوردونیا
تسوکامورلا
مایکوباکتریوم
اکتینومیست‌های بدون مایکولیک اسید
اکتینومادورا
نوکاردیوپسیس
درماتوفیلوس
تروفریما
اکتینومیسس‌های ترموفیل
ساکاروپلی سپورا
ساکاکرومونوسپورا
ترمواکتینومیسس

طیف وسیعی از بیماری‌ها در ارتباط با اعضای خانواده اکتینومایسس‌های هوازی هستند: کلونیزاسیون بدون علامت (تعدادی از جنس‌ها) ـ بیماری‌های تنفسی (نوکاردیا، رودوکوکوس)، عفونت‌های سیستمیک (نوکاردیا، رودوکوکوس) مایستوما (اکتینومادورا، نوکاردیوپسیس ـ استرپتومایسس و نوکاردیا) سایر عفونت‌های جلدی (نوکاردیا، درماتوفیلوس)، سایر عفونت‌های فرصت‌طلب (بسیاری از گونه‌ها) ـ بیماری ویپل (تروفریما) و پنومونی آلرژیک (اکتینومیسس‌های گرمادوست) (جدول ۹-۱۵).

جدول ۱۳-۱۵ بیماری‌های انتخابی حاصل از اکتینومیست‌های پاتوژن

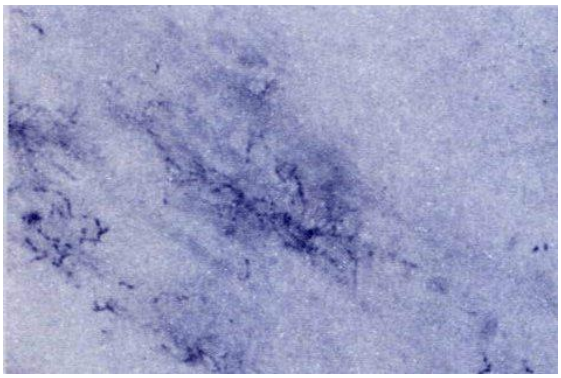
ارگانیسم	بیماری‌ها	وقوع
نوکاردیا	بیماری‌های ریوی (برونشیت، پنومونی، آبسه‌های ریوی)، عفونت‌های جلدی ـ اولیه و ثانویه مایستوما، عفونت‌های جلدی ـ لنفاوی، سلولیت (آبسه‌های زیرجلدی)، عفونت‌های ثانویه *CNS* (مانند مننژیت، آبسه‌های مغزی)	شایع
رودوکوکوس	بیماری‌های ریوی (پنومونی، آبسه‌های ریوی)، بیماری‌های منتشر (مانند مننژیت، پریکاردیت)، عفونت‌های فرصت‌طلب (مانند عفونت‌های زخم، پریتونیت، اندوفتالمیت ضربه‌ای)	غیرشایع
گوردونیا	عفونت‌های فرصت‌طلب	نادر
تسوکامورلا	عفونت‌های فرصت‌طلب	نادر
اکتینومادورا	مایستوما	نادر (در *USA*)
نوکاردیوپسیس	مایستوما	نادر (در *USA*)
استرپتومایسس	مایستوما، عفونت‌های فرصت‌طلب	نادر (در *USA*)
درماتوفیلوس	درماتیت اگزوداتیو (درماتوفیلوزیس)	نادر (در *USA*)
تروفریما	بیماری ویپل	شایع
ترمواکتینومیسس	پنومونی آلرژیک	شایع
ساکاروپلی‌سپورا	پنومونی آلرژیک	شایع
ساکارومونوسپورا	پنومونی آلرژیک	شایع

نوکاردیا

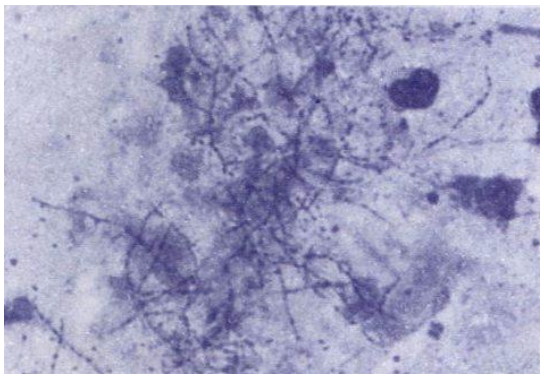
ساختار و فیزیولوژی

نوکاردیا هوازی مطلق بوده و تشکیل هایف‌های منشعب در بافت و محیط کشت می‌دهند. این ارگانیسم گرم مثبت بوده و همچنین تعدادی از آنها رنگ گرم را ضعیف به خود گرفته و حتی گرم منفی می‌شوند (شکل ۳-۱۵). نوکاردیا ساختار دیواره سلولی شبیه به مایکوباکتریوم دارد (۱۰ متیل استئاریک اسید (*نوبرکلواستئاریک اسید*)، مزودی‌آمینو پایمیلیک اسید (*Meso-DAP*)، آرابینوز، گالاکتوز و مایکولیک اسید وجود دارد. طول مایکولیک اسید در نوکاردیا کوتاهتر از مایکوباکتریوم است. بنابراین، نوکاردیا به عنوان «*اسید فست ضعیف*» مطرح است (شکل ۴-۱۵). خاصیت اسید فست بودن نوکاردیا یک ویژگی کمک‌کننده در تشخیص نوکاردیا از سایر ارگانیسم‌هایی که از نظر مورفولوژی شبیه هستند می‌باشد مثل اکتینومایسس. اغلب سویه‌های نوکاردیا ترهالوز متصل به دو مولکول مایکولیک اسید (ترهالوز ـ ۶ ، ۶-دی میکولات = *فاکتور طنابی*) دارند. فاکتور طنابی یکی از مهم‌ترین فاکتورهای بیماری‌زایی است که بقای درون سلولی را آسان می‌کند. (رجوع شود به مبحث ایمنی و پاتوژنز).

گونه *نوکاردیا کاتالاز* مثبت بوده و کربوهیدرات را به صورت اکسیداتیو مصرف می‌کند و روی اغلب محیط‌های غیرانتخابی برای باکتری‌ها، مایکوباکتریوم و قارچ‌ها رشد می‌کند. با این وجود مولکول آنها نیاز به ۳ تا ۵ روز انکوباسیون دارد. ظاهر کلونی‌ها متنوع است در کلونی‌های خشک تا واکسی از سفید تا نارنجی دیده می‌شود. *هایف‌های هوایی* (هایف‌هایی که از سطح کلونی به سمت بالا بیرون زده) زمانی که کلونی‌ها به صورت میکروسکوپی بررسی می‌شوند، دیده می‌شود (شکل ۳-۱۸) هنوز هایف‌های هوایی و خاصیت اسیدفستی منحصر به نوکاردیا است و می‌تواند به عنوان تست سریع برای شناسایی جنس استفاده شود. این ارگانیسم به وسیله توانایی استفاده از کربوهیدرات و ترکیبات مختلف (مثل آدنین، کازئین، هیپوگزانتین، گزانتین و اوره) و حساسیت آنتی‌بیوتیکی طبقه‌بندی می‌شوند. حدوداً ۳۱ گونه از *نوکاردیا* شناسایی شده و تقریباً یک سوم از گونه‌ها در ارتباط با بیماری‌های حساس هستند (جدول ۴-۱۸).



شکل ۳-۱۵ رنگ‌آمیزی گرم نوکاردیا آستروئیدیس در خلط. توجه داشته باشید که رشته‌های تسبیحی نازک را نمی‌توان از ارگانیزم‌های اکتینومایسس بازشناخت.



شکل ۴-۱۵ رنگ‌آمیزی اسید فست از نوکاردیا در خلط در مقایسه با خانواده مایکوباکتریوم. جنس‌های خانواده نوکاردیاسیه در رنگ‌آمیزی، منظم دیده نمی‌شوند (اسید فست نسبی)

پاتوژنز و ایمنی

نوکاردیاها توانایی زنده ماندن و تکثیر در ماکروفاژها را دارند. این عمل توسط (۱) جلوگیری از ادغام فاگوزوم-لیزوزوم (بواسطه فاکتور طنابی)، (۲) جلوگیری از اسیدی شدن فاگوزوم، و (۳) جلوگیری از کشتار با واسطه اسیدفسفاتاز بوسیله استفاده از آنزیم به عنوان یک منبع کربن، امکانپذیر می گردد. هنگامی که فاگوسیتها با باکتریها تماس پیدا می کنند یک انفجار اکسیداتیو همراه با آزاد شدن متابولیتهای سمی اکسیژن(مانند پراکسیدهیدروژن، سوپراکسید) رخ می دهد. سویه های بیماریزای نوکاردیا با ترشح کاتالاز و سوپراکسیددیسموتاز در برابر این متابولیتها محافظت می شوند.

شکل ۵-۱۵ هیف‌های هوازی نوکاردیا

جدول ۱۰-۱۵ گونه‌های نوکاردیا در ارتباط با عفونت‌های انسانی	
نوکاردیا آبسه سوس	نوکاردیا اُتیتیدیس کاواریوم
نوکاردیا برازیلینسیس	نوکاردیا بااُکاووُرانس
نوکاردیا برویکاتنا	نوکاردیا پسودوبرازیلنسیس
نوکاردیا سیریاسی گرگلیکا	نوکاردیا ترانس والنسیس
نوکاردیا فاسینیکا	نوکاردیا وترنا
نوکاردیا نووا	

اپیدمیولوژی

عفونت‌های نوکاردیایی به صورت اگزوژن هستند (یعنی توسط ارگانیسم‌هایی ایجاد میشوند که به صورت طبیعی در فلور نرمال بدن انسان وجود ندارند و بندرت بطور موقت استقرار پیدا می‌کنند). حضور گسترده ارگانیسم در خاک‌های حاصل‌خیز با مواد آلی و همچنین در بیماران دارای نقص ایمنی در بیمارستان‌ها باعث افزایش فوق‌العاده بیماری توسط این ارگانیسم شده است. افزایش قابل ملاحظه‌ای از شیوع در بیماران و جمعیت‌های با ریسک بالا همچون بیماران مبتلا به HIV یا دریافت‌کنندگان پیوند بافت‌های سخت دیده می‌شود.

بیماری‌های بالینی

عفونت‌های ریوی که توسط گونه‌های نوکاردیا ایجاد می‌شوند غیرقابل تشخیص از عفونت‌های ایجاد شده توسط سایر ارگانیسم‌های پیوژن هستند. همچنین باید توجه داشته باشیم که عفونت‌های نوکاردیایی سیر آهسته‌ای دارند. علائمی مانند سرفه، تنگی نفس و تب در بیماری وجود دارند ولی این علائم تشخیصی نیستند. ایجاد حفره و سپس پخش و انتشار میکروب به ناحیه جنب معمولاً دیده می‌شود. بعضی مواقع تابلوی بالینی نوکاردیا اختصاصی نمی‌باشد. این ارگانیسم در بیماران با نقص سیستم ایمنی که پنومونی‌های با حفره را ایجاد کردند باید مدنظر قرار گیرد، مخصوصاً اگر مدرکی دال بر انتشار در CNS یا بافت‌های زیرجلدی باشد.

عفونت‌های جلدی: در این حالت بیماری ممکن است به صورت عفونت اولیه (مایستوما ـ عفونت‌های جلدی لنفی ـ سلولیت، آبسه‌های زیرجلدی) و یا ممکن است در نتیجه انتشار ارگانیسم از عفونت‌های ریوی ایجاد شود. اکتینومایکوتیک مایستوما عفونت مزمن بدون دردی است که معمولاً همراه با تورم موضعی بافت زیرجلد، زخم چرکی و حفره‌های متعدد می‌باشد.

در ادامه بافت همبند، عضلات و استخوان درگیر می‌شوند و با باز شدن سینوس‌ها به سمت بیرون و خارج شدن ترشحات، معمولاً باکتری به سطح پوست می‌رسد(یعنی باز شدن این سینوس باعث انتشار میکروب به سطح پوست می‌شود) . در ترشحات چرکی سولفورگرانول یافت می شود. مایستوما شایعترین تظاهر بالینی نوکاردیوز جلدی است و گونه برازیلینسیس شایع ترین عامل در آمریکای شمالی، مرکزی و جنوبی است.

ارگانیسم‌های گوناگونی عامل ایجاد مایستوما هستند، از جمله نوکاردیا برازیلنسیس. عفونت‌های جلدی لنفاوی ندول‌های جلدی و همچنین اولسر در غدد لنفاوی منطقه‌ای با درگیری وسیع ایجاد می‌کند. عفونت‌های مشابهی توسط بعضی از گونه‌های مایکوباکتریوم‌ها و قارچ‌های اسپورتریکس شنکئی در بافت زیرجلد ایجاد می شود. همچنین نوکاردیا می‌تواند باعث ایجاد زخم‌های اولسراتیو مزمن ، آبسه‌های زیرجلدی و سلولیت شوند (شکل ۴-۱۸).

شکل ۶-۱۵: ضایعه پوستی ناشی از نوکاردیا

در هر حال در یک سوم از کل بیماران مبتلا به عفونت‌های نوکاردیایی، گرفتاری *CNS* پیش‌آمده و باعث ایجاد آبسه‌های مغزی متعدد و یا منفرد می‌شود. همچنین بیماری به صورت عفونت مننژیت مزمن هم پیش می‌آید.

تشخیص آزمایشگاهی

جمع‌آوری نمونه‌های کلینیکی جهت جداسازی نوکاردیاها همراه با شرح حال کلینیکی بیماری ارزشمند است به علت این که نوکاردیا معمولاً در بین بافت‌ها و مواد آبسه‌ای پخش می‌شود، برای شناسایی میکروسکوپی راحت‌تر، باید چندین نمونه ی خلط از بیماران دارای مشکلات تنفسی گرفته شود. همچنین در نمونه‌های کشت داده شده از بیماران با ضایعات جلدی و از *CNS* جداسازی میکروب به راحتی صورت می‌گیرد. رشته‌های منشعب نوکاردیا در بافت شبیه به رشته‌های ایجاد شده توسط اکتینومیسس‌ها هستند. نوکاردیا با رنگ گرم ضعیف رنگ گرفته و عموماً اسید فاست رنگ می‌گیرد (شکل ۳-۱۵ و ۴-۱۵).

این ارگانیسم در اکثر محیط‌های کشت در حضور ۵ تا ۱۰ درصد CO_2 رشد می‌کند. اگر نمونه ای برای تشخیص نوکاردیا به آزمایشگاه فرستاده شود بعلت آلودگی احتمالی با سایر باکتری‌ها، باید از محیط‌های انتخابی بهره گرفت. جهت جداسازی نوکاردیا می‌توان از محیط اختصاصی لژیونلاها *BCYE* عصاره مخمر ـ زغال بافری استفاده نمود (شکل ۵-۱۵).

شناسایی اولیه *نوکاردیا* خیلی پیچیده نیست. بعضی از جنس‌ها براساس داشتن رشته‌ها و باسیل‌های اسیدفاست و هایف‌های هوازی روی سطح شناسایی می‌شوند. شناسایی قطعی در سطح گونه بسیار دشوار است. تشخیص درست اغلب گونه‌ها نیاز به بررسی‌های مولکولی *RNA* ریبوزومی و پروتئین شوک حرارتی دارد.

درمان، پیشگیری و کنترل

عفونت‌های *نوکاردیایی* با ترکیبی از آنتی‌بیوتیک‌ها و اقدامات جراحی مناسب درمان می‌شوند. سولفونامیدها آنتی‌بیوتیک‌های انتخابی علیه *نوکاردیاها* هستند. آمیکاسین، ایمی‌پنم و سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف در شرایط آزمایشگاهی مؤثر هستند ولی در شرایط بدن اثرشان مورد تردید است.

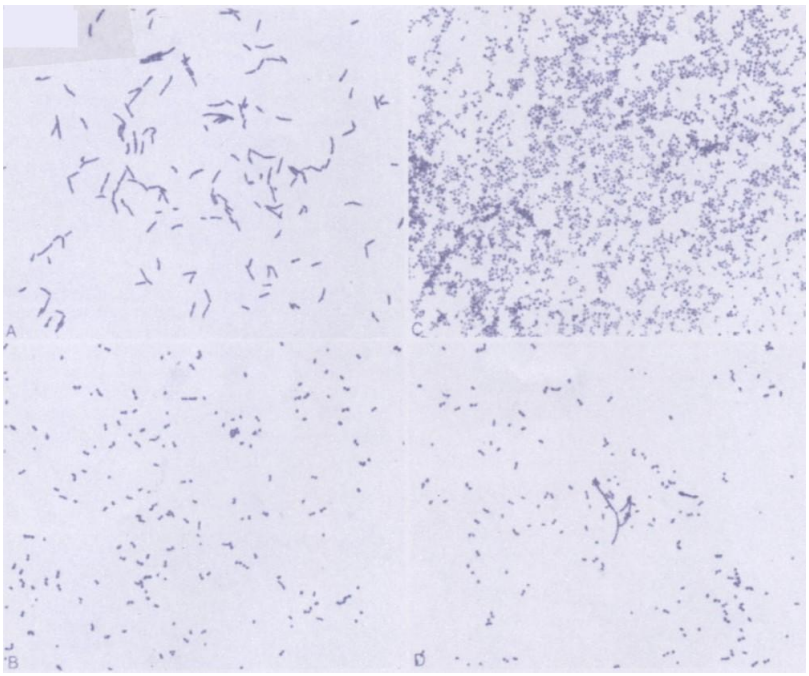
از آنجایی که حساسیت آنتی بیوتیکی در بین ایزوله ها می تواند متفاوت باشد، تستهای تعیین حساسیت آنتی بیوتیکی جهت درمان اختصاصی باید انجام شود.

درمان باید در حدود ۶ هفته یا حتی بیشتر ادامه پیدا کند. در حالی که پاسخ بالینی مساعدی در بیماران با عفونت‌های موضعی دیده می‌شود، پیش آگهی چندان مناسبی در بیماران دارای نقص سیستم ایمنی با بیماری‌های منتشر وجود ندارد.

به علت وسعت پراکندگی نوکاردیاها امکان تماس با آن زیاد است. بیماری‌های ایجاد شده توسط نوکاردیاها در افراد دارای ایمنی مناسب شایع نمی‌باشد و همچنین عفونت‌های اولیه جلدی با انجام مراقبت‌های مناسب از زخم قابل پیشگیری هستند. عوارض ناشی از بیماری‌های منتشر نوکاردیایی در صورتی که این ارگانیسم در بیماران دارای نقص ایمنی که مبتلا به عفونت ریوی هستند تشخیص داده شود و سریعاً درمان شوند، قابل کنترل و پیشگیری است.

رودوکوکوس

جنس رودوکوکوس (پیگمان قرمز تولید می‌کنند) به صورت گرم مثبت و اسید فست ضعیف است. در ابتدا به صورت باسیل و سپس به فرم کوکوئیدی تبدیل می‌شود (شکل ۵-۱۸) و جزء اکتینومایسس‌های هوازی اجباری می‌باشد. رودوکوکوس اکویی مهم‌ترین پاتوژن انسانی است. رودوکوس اکویی (قبلاً کورینه باکتریوم اکویی نامیده می شد) پاتوژن شناخته شده در دامپزشکی بوده (مخصوصاً در حیوانات گیاهخوار) و عامل ایجاد بیماری شغلی در مزرعه‌داران و دامپزشکان می‌باشد. این ارگانیسم در بیماران دارای نقص سیستم ایمنی (بیماران با بدخیمی یا پیوند که داروهای کورتیکواستروئید مصرف می‌نمایند و آلوده با *HIV*) نیز بیماری ایجاد می کنند.



شکل ۷-۱۵ رودوکوکوس. A. رنگ‌آمیزی گرم پس از رشد در آبگوشت مغذی به مدت ۴ ساعت. B. رنگ‌آمیزی گرم پس از رشد در آبگوشت مغذی به مدت ۱۸ ساعت. C. رنگ‌آمیزی اسیدفست ارگانیسم‌ها پس از رشد بر روی محیط میدل بروک آگار مایکوباکتریومی به مدت ۲ روز (به سلول‌های اسید فست قرمز رنگ توجه کنید). D. رنگ‌آمیزی گرم از اشکال رشته‌ای شاخه‌دار

رودوکوکوس اکوئی ارگانیسم داخل سلولی اختیاری است که داخل ماکروفاژها باقی مانده و سپس باعث التهاب گرانولوماتوز و در نهایت تشکیل آبسه می‌شود. ضمناً بعضی از فاکتورهای ویرولانس در باکتری شناسایی شده‌اند اما پاتوفیزیولوژی عفونت‌های ناشی از آن ناشناخته هستند. اینترفرون قادر به حذف باکتری در عفونت‌های ریوی نیست.

این باکتری در افراد با نقص سیستم ایمنی معمولاً به صورت بیماری‌های ریوی مهاجم (مثل ندول‌های ریوی، آبسه‌های ریوی، افزایش ترشح و تراکم ریوی) دیده شده و مدارکی دال بر انتشار در خون به سایر نقاط بدن (غدد لنفاوی، مننژ، پریکارد و پوست) دیده می‌شود. رودوکوکوس معمولاً به عنوان ارگانیسم فرصت‌طلب در افراد بدون نقص ایمنی (مانند عفونت‌های پس از ضربه به بافت پوست) پریتونیت در بیماران با دیالیز بلند مدت و اندوفتالمیت در اثر ضربه بروز می‌کند.

رودوکوکوس به آسانی در روی محیط‌های غیرانتخابی در شرایط هوازی رشد نموده، بعضی مواقع پیگمان تولیدی توسط ارگانیسم بعد از ۴ روز یا بیشتر نمایان نمی‌شود. از روی رشد آهسته ارگانیسم و همچنین خصوصیات میکروسکوپی (کوکوباسیل گرم مثبت پلئومرف) و رنگ پذیری ضعیف رنگ اسید فست می‌توان به شناسایی اولیه آن پرداخت.

عفونت‌های ناشی از رودوکوکوس سخت درمان می‌شود. درصد موفقیت درمان مخصوصاً در افرادی که نقص سیستم ایمنی دارند (۵۰٪ مرگ و میر) در مقایسه با افرادی که نقص ایمنی ندارند (۲۰٪ مرگ و میر) کمتر است. در عفونت‌های موضعی شده در بیمارانی که نقص سیستم ایمنی ندارند آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی (اریترومایسین، ریفامپین و / یا سپیروفلوکساسین) تجویز می شود. درعفونت منتشر و عفونت در بیماران نقص سیستم ایمنی باید از آنتی بیوتیک های داخل وریدی (ونکومایسین، ایمی‌پنم، آمینوگلیکوزید، سیپروفلوکساسین، ریفامپین و/ یا اریترومایسین) استفاده شود. از پنی‌سیلین و سفالوسپورین‌ها نباید استفاده شود چون مقاومت رودوکوکوس به این داروها زیاد است.

گوردونیا و تسوکامورلا

این دو به علت شباهت مورفولوژیک و وجود مایکولیک اسید و همچنین اسید فست بودن با رودوکوکوس دسته بندی می شدند. اینها در خاک زندگی کرده و به ندرت به عنوان پاتوژن فرصت‌طلب در انسان مطرح می‌شوند. گوردونیا در ارتباط با عفونت‌های جلدی و ریوی و به عنوان عفونت‌های بیمارستانی مطرح می باشد، به طوری که باعث آلودگی کاتترهای داخل رگی می‌شوند. تسوکامورلا در ارتباط با عفونت‌های کاتتر مورد توجه قرار دارد.

اکتینو مادورا، نوکاردیوپسیس و استرپتومایسس

یومایکوتیک مایستوما توسط عوامل قارچی ایجاد می‌شود اما باکتری‌های جنس اکتینو *مادورا*، *نوکاردیو پسیس*، *استرپتومیسس* و همچنین *نوکاردیا* از عوامل *اکتینومایکوتیک مایستوما* هستند. علت و عوامل دقیق این بیماری‌ها فقط از طریق جداسازی پاتوژن‌ها در محیط کشت مقدور است. چرا که: (۱) تعدادی از این ارگانیسم‌ها در بافت به صورت عوامل قارچی و شبیه به آنها هستند. (۲) بیماری‌هایی که ایجاد می‌کنند از لحاظ کلینیکی غیرقابل تشخیص هستند. عفونت معمولاً در اثر سابقه برخورد و تروما و در نتیجه ورود باکتری یا قارچ به داخل بافت شروع می‌شود. عفونت‌های زیرجلدی و جلدی مزمن همراه با تشکیل آبسه و سینوس مشاهده می‌شود. این عوامل در محیط سابورو دکستروز آگار (محیط پایه قارچی) و همچنین محیط‌های غیرانتخابی باکتریایی جداسازی می‌شوند. برای رشد آنها تا ۳ هفته انکوباسیون لازم است.

درمان مؤثر،جراحی ضایعات است و آنتی‌بیوتیک‌های مؤثربر روی آنها مانند استرپتومیسس هاعبارت است از تری متوپریم ـ سولفامتوکسازول یا داپسون. به علت این که تشخیص آزمایشگاهی کمک‌کننده نیست و همچنین نتایج کشت ممکن است بیشتر از ۳ هفته طول بکشد، به همین دلیل درمان تجربی برای عفونت‌های قارچی و باکتریایی آغاز می‌شود. آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف که علیه پاتوژن‌های بالقوه مؤثر هستند باید انتخاب شوند.

سایر اکتینومیسس‌ها

درماتوفیلوس یک اکتینومیست است که در خاک پیدا شده و در انسان مخصوصاً کسانی که با حیوانات و یا تولیدات حیوانی آلوده (مانند کارگران کشتارگاه‌ها، قصابی‌ها، شکارچیان، مزرعه‌داران، دامپزشکان) سروکار دارند، باعث عفونت‌هایی می‌شود. بیماری به صورت *درماتیت اگزوداتیو* با پوسته و قشر پوشاننده که معمولاً در دست‌ها و پاها ایجاد می‌شوند بروز می‌کند. این ارگانیسم به اکثر آنتی‌بیوتیک‌ها حساس بوده و اغلب عفونت‌های ناشی از آن با ترکیبی از پنی‌سیلین و آمینوگلیکوزیدها درمان می‌شوند. *روتیا* بخشی از فلور نرمال اوروفارنکس بوده و در ارتباط با پلاک‌های دندانی است. بیماری‌های تهاجمی کمتر و به ندرت گزارش شده است.

تروفریما وییلی جزء باکتری‌های عامل *بیماری وییل* دسته‌بندی می‌شود. بیماری با خصوصیات و علائمی مانند درد مفاصل، اسهال، دردهای شکمی، کاهش وزن، لنفادنوپاتی و تب و افزایش پیگمانتاسیون پوست می‌باشد. این بیماری براساس علائم یافته‌های کلینیکی و همچنین رنگ‌آمیزی انکلوزیون‌های موجود در ماکروفاژهای کف‌آلود حاصل از لامینا پروپریای بافت روده کوچک با روش *PAS* تشخیص داده می شود. همچنین تشخیص مولکولی(*PCR*)، علت باکتریایی این عفونت‌ها را تأیید می‌کنند. آنالیز *DNA* ریبوزومی این باکتری نشان دهنده ارتباط آنها با *اکتینومیسس‌ها*است. ارگانیسم روی سلول‌های کشت بافتی به آرامی رشد کرده اما روی محیط‌های بدون سلول رشد ندارد. اخیراً درمان برای دو هفته با پنی‌سیلین تزریقی و استرپتومایسین به دنبال آن استفاده خوراکی از تری‌متوپریم ـ سولفامتوکسازول برای یک سال یا بیشتر است.

پنومونی آلرژیک (ریه کشاورزان) یک واکنش افزایش حساسیت در پاسخ برخورد با *اکتینومیسس‌های گرمادوست* است که بیشتر در سبزیجات و گیاهان در حال فساد دیده می‌شود. بیماران مبتلا دارای علائمی به صورت تغییرات گرانولوماتوز در ریه‌ها به همراه ادم ریوی، ائوزینوفیلی و افزایش *IgE* می‌باشند. تشخیص کلینیکی با وجود آنتی‌بادی‌های پرسیپیتین(آنتی‌بادی‌های رسوب دهنده) در سرم این افراد تأیید می‌شود.

خلاصه

خلاصه‌ی نوکاردیا	
فیزیولوژی و ساختار کوکسی‌های گرم مثبت، اسیدفست نسبی، باسیل‌های رشته‌ای، دیواره سلولی دارای اسید مایکولیک، هوازی مطلق و قادر به رشد بر روی اکثر محیط‌های باکتریایی غیرانتخابی و دوره انکوباسیون طولانی (۷ روز یا بیشتر) برای بازیابی اکثر ایزوله‌ها لازم است. **ویرولانس** پاتوژن فرصت‌طلب فاکتور طنابی: جلوگیری از مرگ داخل سلولی در فاگوسیت‌ها به وسیله تداخل در انجام فاگوزوم با لیزوزوم کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز: غیرفعال کردن متابولیت‌های سمی اکسیژن (پراکسید هیدروژن، سوپراکسیداز) **اپیدمیولوژی** توزیع در سراسر جهان در خاک غنی با مواد آلی عفونت‌های برون‌زاد نیاز به استنشاق (پولمونری) یا ایجاد تروما (جلدی) دارد.	**بیماری‌ها** بیماری برونکوپولمونری عفونت‌های جلدی اولیه یا ثانویه (مانند مایستوما، عفونت جلدی لنفی، سلولیت آبسه‌های زیرجلدی) عفونت‌های ثانویه سیستم عصبی مرکزی (مانند آبسه‌های مغزی) **تشخیص** بررسی میکروسکوپی، حساس و نسبتاً اختصاصی است و ارگانیزم‌های شاخه‌دار با اسیدفست نسبی مشاهده می‌شوند. کشت کند است و نیاز به انکوباسیون بیش از یک هفته دارد. محیط‌های انتخابی (مانند *BCYE* آگار) ممکن است برای جداسازی نوکاردیا در کشت‌های مخلوط لازم باشد. شناسایی در سطح جنس براساس تظاهرات میکروسکوپی و ماکروسکوپی صورت می‌گیرد. شناسایی در سطح گونه نیاز به آنالیز ژنوم برای اغلب ایزوله‌ها

بیماری در اکثر افراد دارای ضعف ایمنی با بیماری ریوی مزمن (برونشیت، آمفیزم برونشکتازی، پروتئینوزیس آلوئولی)، بیماران دارای نقص سلول T (گیرندگان پیوند، بیماران دارای بدخیمی، بیماران آلوده به ویروس نقص ایمنی انسانی، بیماران دریافت کننده کورتیکواستروئیدها) و افرادی که زخم‌های پوستی دارند ، مشاهده می‌شود و می‌تواند داخل بافت‌های زیرجلدی شود.	دارد. **درمان، پیشگیری و کنترل** عفونت‌ها با درمان آنتی‌بیوتیکی (سولفانامیدها یا آنتی‌بیوتیک‌هایی با اثبات فعالیت در *invivo*)، مراقبت از زخم، از در معرض قرار گرفتن نمی‌توان جلوگیری کرد، چون نوکاردیا همه جا موجود است.

خلاصه‌ی علائم بالینی نوکاردیوزیس
بیماری برونکوپولمونری: بیماری ریوی بدون درد همراه نکروز و ایجاد آبسه؛ انتشار به سیستم عصبی مرکزی یا پوست شایع است.
مایستوما: بیماری مزمن، مخرب و پیشرونده، معمولاً در اندام‌ها، که با گرانولوم چرکی، فیبروز پیشرونده، نکروز و تشکیل مجرای سینوسی مشخص می‌شود.
بیماری پوستی ـ لنفاوی: عفونت اولیه یا ثانویه با انتشار به نواحی پوستی که با گرانولومای مزمن و ندول‌های قرمز زیرجلدی و احتمال ایجاد زخم مشخص می‌شود.
سلولیت و آبسه‌های زیرجلدی: ایجاد زخم‌های گرانولوماتوز با حاشیه قرمزرنگ ولی عدم درگیری یا درگیری مختصر غدد لنفاوی
آبسه مغزی: عفونت مزمن همراه تب، سردرد و اختلالات فوکال عصبی مربوط به محل تشکیل و پیشرفت آهسته آبسه یا آبسه‌ها.

فصل شانزدهم
مایکوباکتریوم

اهداف فصل

دانشجویان با مطالعه این فصل قادر خواهند بود:

- در مورد خصوصیات ساختاری و کشت مایکوباکتریوم ها توضیح دهند.
- اعضای جنس مایکوباکتریوم را نام ببرند.
- عوامل بیماریزایی مایکوباکتریوم ها را شرح دهند.
- پاتوژنز و بیماریهای ناشی از مایکوباکتریوم های مختلف را شرح دهند.
- روشهای تشخیص، درمان و پیشگیری عفونتهای مایکوباکتریومی را توضیح دهند.

مایکوباکتریوم

جنس مایکوباکتریوم (جدول۱-۱۶) باسیل‌های هوازی فاقد اسپور، غیرمتحرک می‌باشد. این باسیل‌ها گاهی می توانند رشته‌های منشعب تشکیل دهند. دیواره سلولی غنی از لیپیدها می‌باشد که سطح سلول را هیدروفوبیک ساخته و مایکوباکتریوم را به بسیاری از ضدعفونی کننده ها و رنگ‌آمیزی‌های متداول آزمایشگاهی مقاوم می نماید. هنگامی که ارگانیسم رنگ آمیزی شد، دیگر نمی‌تواند با محلول‌های اسیدی بی‌رنگ شود. از این‌رو، باسیل‌های اسید فست نامیده می‌شوند. به علت این‌که دیواره سلولی مایکوباکتریوم ها پیچیده می‌باشد و این گروه از ارگانیسم‌ها سخت رشد هستند، اکثر مایکوباکتریوم‌ها به آهستگی رشد کرده و هر ۲۴-۱۲ ساعت تقسیم می‌شوند. جداسازی ارگانیسم‌های کند رشد (مثلاً مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، مایکوباکتریوم آویوم- اینتراسلولار -کمپلکس آویوم-، مایکوباکتریوم کانزاسی) به ۸-۳ هفته انکوباسیون نیاز دارد، در صورتی که بیشتر مایکوباکتریوم‌های تند رشد (مانند چلونه، فورتوئیتوم، آبسه سوس) به ۳ روز یا بیشتر انکوباسیون نیاز دارند. مایکوباکتریوم لپره عامل اتیولوژیک جذام، نمی‌تواند در کشت‌های بدون سلول رشد نماید.

جدول ۱-۱۶ مایکوباکتریوم‌های مهم

ارگانیسم	تاریخچه
مایکوباکتریوم Mycobacterium	مایسس یعنی قارچ، باکتریوم یعنی باسیل کوچک (باسیل شبه قارچ)
مایکوباکتریوم آبسه سوس M.abcessus	آبسه سوس، از آبسه (تشکیل آبسه)
مایکوباکتریوم آویوم M.avium	آویس، از پرندگان (عامل بیماری شبه سل در پرندگان)
مایکوباکتریوم چلونه M.chelonae	چلونه، لاک‌پشت
مایکوباکتریوم فورتوئیتوم M.fortuitum	فورتوئیتوم، اتفاقی، تصادفی (اشاره به فرصت‌طلب بودن پاتوژن)
مایکوباکتریوم هموفیلوم M.haemophilum	خون‌دوست، اشاره به نیاز به وجود خون یا همین برای رشد در *invitro*
مایکوباکتریوم اینترا سلولار M.intracellular	درون سلولی، اشاره به داخل سلولی بودن باکتری

مایکوباکتریوم کانزاسی M.kansasii	محلی که ارگانیسم برای اولین بار از آنجا جدا شده
مایکوباکتریوم لپره M.leprea	لپره، جذام (عامل جذام)
مایکوباکتریوم مارینوم M.marinum	مارینوم، از دریا (باکتری‌های مربوط به آلودگی آب‌های شیرین و آب‌های شور)
مایکوباکتریوم توبرکلوزیس M.tuberculosis	توبرکلوم یعنی توده‌های توبرکل، (به وسیله توبرکل مشخص می‌شود اشاره به تشکیل توبرکل‌ها در ریه فرد آلوده)

در حال حاضر، بیش از ۱۰۰ گونه از مایکوباکتریوم‌ها شناسایی شده‌اند که بسیاری از آنها با بیماری انسانی همراه هستند (جدول ۲-۱۶). گونه‌های زیر عامل اکثر عفونت‌های انسانی می‌باشند: مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، (کمپلکس توبرکلوزیس:توبرکلوزیس،آفریکانوم،بویس و میکروتی) مایکوباکتریوم لپره، مایکوباکتریومکمپلکس آویوم، مایکوباکتریوم کانزاسی، مایکوباکتریوم فورتوئیتوم، مایکوباکتریوم چلونه، مایکوباکتریوم آبسه سوس.

فیزیولوژی و ساختار مایکوباکتریوم

مایکوباکتریوم دارای دیواره سلولی پیچیده وغنی از لیپید می‌باشند. دیواره سلولی مسئول بسیاری از خصوصیات مشخص باکتری‌ها است (مثلاً اسید فستی، رشد کند، مقاومت به دترجنت‌ها، مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های ضدباکتریایی معمول، آنتی‌ژنیسیته و تشکیل طناب). ساختمان اصلی دیواره سلولی مشابه باکتری‌های گرم مثبت است.در عین حال، دیواره سلولی مایکوباکتریوم بسیار پیچیده‌تر از سایر گرم مثبت‌ها است و دارای یک غشاء سیتوپلاسمی داخلی متشکل از با یک لایه پپتیدوگلیکان ضخیم و فاقد غشاء خارجی می باشد.

جدول ۲-۱۶ رده‌بندی مایکوباکتریوم‌های پاتوژن برای انسان

ارگانیسم	پاتوژنیسیته	کثرت وقوع در ایالات متحده
گروه غیر رانیونی توبرکلوزیس	پاتوژن مطلق	شایع
لپره	پاتوژن مطلق	غیرشایع
آفریکانوم	پاتوژن مطلق	نادر
بوویس	پاتوژن مطلق	نادر
بوویس (سویه BCG)	برخی اوقات پاتوژن	نادر
گروه۱رانیون(فوتوکروموژن های کند رشد) کانزاسی	معمولاً پاتوژن	شایع
مارینوم	معمولاً پاتوژن	غیرشایع
سیمیه	معمولاً پاتوژن	غیرشایع
گروه۲رانیون(اسکوتوکروموژن های کند رشد) زولگایی	معمولاً پاتوژن	غیرشایع
اسکروفولاسئوم	برخی اوقات پاتوژن	غیرشایع
گزنوپی	برخی اوقات پاتوژن	غیرشایع
گروه۳رانیون(غیر کروموژن های کند رشد)		

کمپلکس آویوم	معمولاً پاتوژن	شایع
جناونس	معمولاً پاتوژن	غیرشایع
هموفیلوم	معمولاً پاتوژن	غیرشایع
مالموئنس	معمولاً پاتوژن	غیرشایع
اولسرانس	معمولاً پاتوژن	غیرشایع
گروه ۴رانیون(تند رشدها) فورتوئیتوم	برخی اوقات پاتوژن	شایع
چلونه	برخی اوقات پاتوژن	شایع
آبسه سوس	برخی اوقات پاتوژن	شایع
موکوژنیکوم	برخی اوقات پاتوژن	غیرشایع

پروتئین های دیواره سلول آنتی ژن های مهمی هستند که باعث تحریک ایمنی سلولی بیماران می شوند مشتقات پروتئینی تخلیص شده یا PPDs به عنوان معرف تست پوستی برای بررسی تماس با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس استفاده می شود.
طبقه بندی رانیون طرح افتراقی مفیدی برای سازماندهی مجموعه گوناگون از گونه های مهم بالینی می باشد، مخصوصاً زمانی که شناسایی و تعیین هویت باکتری در آزمایشگاه زمان طولانی هفته تا ماه را در بردارد. اگرچه امروزه استفاده از این روش برای شناسایی و تعیین هویت مایکوباکتریوم اهمیت کمتری دارد.

مایکوباکتریوم توبرکلوزیس

پاتوژنز و ایمنی

مایکوباکتریوم توبرکلوزیس پاتوژن داخل سلولی است که قادربه ایجاد عفونت های مادام العمر می باشد . عفونت به واسطه تنفس ذرات آئروسل عفونی کسب شده که پس از آن به راه های هوایی تحتانی منتقل می گردد. در این مکان ها، باکتری ها به داخل ماکروفاژهای آلوئولار نفوذ می کند. در مقایسه با اغلب باکتری های فاگوسیت شده، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس از اسیدی شدن فاگوزوم و ادغام فاگولیزوزومی جلوگیری می کنند. هرچند فاگوسیتوز توسط ماکروفاژهای آلوئولار آغاز می شود، ماکروفاژها و لنفوسیت های در گردش توسط باسیل ها و فاکتورهای کموتاکتیک میزبان (مثلاً C5a کمپلمان) و لاشه های سلولی به کانون عفونی کشیده می شوند. مشخصه هیستولوژی این کانون، تشکیل سلولهای بزرگ چند هسته ای از ماکروفاژهای با هم ادغام شده است که سلول های لانگرهانس نیز نامیده می شوند. ماکروفاژهای آلوده همچنین می توانند در طی فاز اولیه بیماری به غدد لنفاوی موضعی و به داخل جریان خون و سایر بافت ها انتشار یابند (مثلاً مغزاستخوان ، طحال، کلیه ها، سیستم عصبی مرکزی).
نشانه های هیستولوژیک عفونت مایکوباکتریوم غالبأدر اثر واکنش میزبان به عفونت ایجاد می گردد (فاکتورهای ویرولانس اختصاصی مایکوباکتریوم ها وتکثیرداخل سلولی مایکوباکتریوم نقش کمتری دارد) و هر دو نوع سلول T یعنی سلول های T کمکی(CD_4^+) و سلول های T سیتوتوکسیک(CD_8^+) را تحریک می کند .که تحریک CD_4 باعث تولید آنتی بادی می شود، ولی این پاسخ در کنترل بیماری مایکوباکتریوم بی اثر می باشد، زیرا باکتری ها در مکان داخل سلولی شان محافظت می‌شوند. سلول های T همچنین IFN-γ و سایر سیتوکاین های ماکروفاژهای فعال می توانند مایکوباکتریوم را احاطه کرده و بکشند. سلول های Tسیتوتوکسیک نیز می توانند سلول های فاگوسیتیک حاوی مایکوباکتریوم های در حال تکثیر را لیز نمایند.
اگر در زمانی که ماکروفاژها تحریک شده اند میزان کمی آنتی ژن حضور داشته باشد باسیل ها با حداقل آسیب بافتی از بین می روند. اگر تعداد زیادی باسیل وجود داشته باشد، پاسخ ایمنی سلولی به نکروز بافتی منجر خواهد شد. حذف میکروب تا حدی به اندازه کانون عفونت بستگی دارد. تجمع موضعی ماکروفاژها (گرانولوما) از انتشار بیشتر باسیل ها جلوگیری می کند. این ها می توانند به داخل گرانولومای کوچک(کمتر از ۳mm) نفوذ کرده تمام باسیل های داخل آنها را از بین ببرند . با وجود این، گرانولوماتوز پنیری یا نکروتیک به وسیله فیبرین احاطه شده و به طور موثری باسیل ها را از کشتار ماکروفاژی محافظت می کند.

باسیل ها در این مرحله راکد باقی مانده یا می توانند سال ها بعد زمانی که حساسیت ایمونولوژیکی بیماران در نتیجه افزایش سن یا بیماری ایمونوساپرسیو یا درمان ،کاهش یافته باشد ، دوباره فعال شوند.

اپیدمیولوژی

اگر چه بیماری سل می تواند در پریمات ها و حیوانات آزمایشگاهی از قبیل خوکچه های هندی به وجود آید اما انسان تنها مخزن طبیعی می باشد. بیماری توسط تماس شخص به شخص به واسطه تنفس آئروسل های عفونی منتشر می شود.ذرات بزرگ در سطح مخاطی به دام افتاده به وسیله فعالیت مژه ای حذف می شود.اما، ذرات کوچک حاوی ۱ تا۳ میکرون باسیل سل می توانند به فضاهای آلوئولار برسند و عفونت ایجاد گردد.

توسط سازمان بهداشت جهانی (WHO) تخمین زده می شود که در سال ۲۰۰۲ ، یک سوم جمعیت جهان با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس آلوده شده باشند. ۸/۸ میلیون مورد جدید و۲ میلیون نفر مرگ بوسیله این باکتری گزارش شده است. کشورهایی با بیشترین بروز بیماری، کشورهای آسیای جنوب شرقی، آفریقای زیرصحرا و اروپای شرقی بودند. افراد با خطر بالاتر برای بیماری سل ، افراد بی خانمان، معتادان به الکل و مواد مخدر، زندانیان و افراد آلوده با ویروس HIV می باشند. به علت این که از بین بردن کامل بیماری در این بیماران مشکل است، عفونت می تواند به سایر مردم از جمله کارکنان مراکز بهداشتی انتقال یابند و به عنوان مشکل بهداشتی عمومی مطرح شود. این موضوع به ویژه برای مایکوباکتریوم توبرکلوزیس مقاوم به دارو صدق می کند، زیرا بیمارانی که درمان نامناسب و ناکافی دریافت می کنند ممکن است برای مدت زمان طولانی مسری باقی بمانند.

بیماری های بالینی

اگرچه سل می تواند هر عضوی را درگیر کند، اکثر عفونت ها در بیماران با ایمنی کامل به ریه ها محدود شده است. اولین کانون ریوی، مرکز یا فضاهای پایین تر ریه می باشد، جایی که باسیل های سل می توانند آزادانه تکثیر یابند. ایمنی سلولی بیماران فعال شده ، تکثیر مایکوباکتریوم در اکثر بیماران طی ۶-۳ هفته بعد از تماس با ارگانیسم متوقف می شود. تقریباً ۵٪ بیماران در تماس با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس به سمت بیماری فعال طی ۲ سال پیش می روند و ۱۰-۵٪ موارد، مدت ها بعد در زندگی (سال های آینده زندگی) دچار بیماری می شوند.

احتمال این که عفونت به سمت بیماری فعال پیشرفت نماید، به دو عامل یعنی دوز عفونی و وضعیت ایمنی بیماران بستگی دارد. برای مثال، بیماری فعال در ۱۰٪ بیمارانی که مبتلا به ویروس HIV می باشند، درظرف مدت ۱ سال پس از تماس ایجاد می‌شود. در بیماران با عفونت HIV ، بیماری معمولاً قبل از تهاجم سایر عفونت های فرصت طلب مشاهده می شود در این صورت، احتمال انتشار بیماری به خارج ریه ۲ برابر خواهد بود و می تواند به سرعت به مرگ منتهی شود. نشانه ها و علایم بالینی سل مکان عفونت را نشان می دهند و بیماری اولیه معمولاً به مجرای تنفسی تحتانی محدود می باشد. در آغاز بیماری بی سروصدا می باشد. بیماران به طور تیپیک شکایات غیر اختصاصی نظیر بی قراری، کاهش وزن، سرفه و عرق شبانه دارند. خلط ممکن است خونی یا چرکی بشود. تولید خلط خونی با تخریب بافتی همراه می باشد. تشخیص کلینیکی به واسطه روش های ذیل تقویت می‌شود:

(۱) مشاهدات رادیولوژی بیماری ریوی

(۲) واکنش تست پوستی مثبت

(۳) مشاهدات آزمایشگاهی مایکوباکتریوم با روش میکروسکوپی یا در کشت

یک یا هر دو لوب بالایی ریه ها معمولاً در بیماران با بیماری فعال درگیر هستند که شامل پنومونی یا تشکیل آبسه و حفره میباشد. همانطور که قبلاً گفته شد، سل خارج ریوی می تواند در نتیجه انتشار خونی باسیل ها طی فاز اولیه تکثیر، رخ دهد ممکن است در بیماران مبتلا به توبرکلوزیس ارزنی یا منتشر شواهدی از بیماری ریوی یافت نشود.

مایکوباکتریوم لپره

پاتوژنز و ایمنی

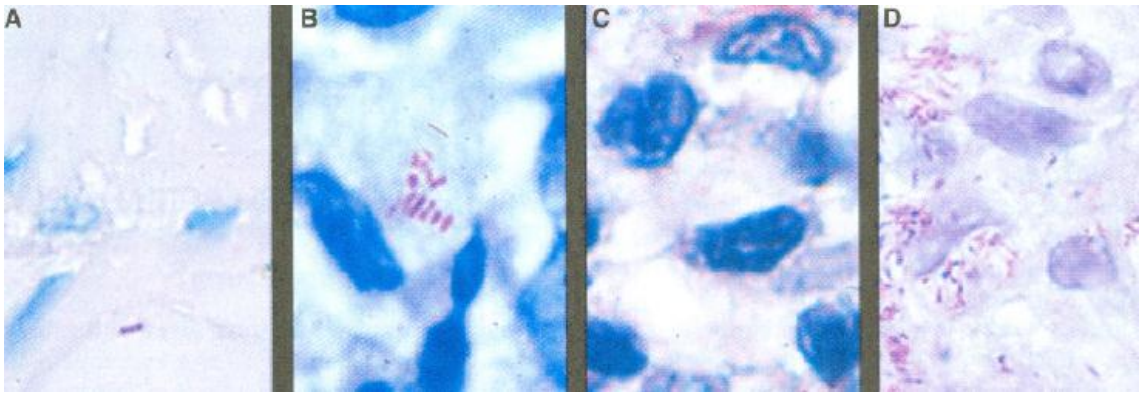
جذام(بیماری هانسن) به وسیله مایکوباکتریوم لپره ایجاد می شود. همانند تظاهرات عفونت با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس تظاهرات بالینی جذام به واکنش ایمنی بیمار نسبت به باسیل ها وابسته است. جذام به صورت **توبرکلوئید** و **لپروماتوز** و **جذام بینابینی** دسته بندی می‌شود (جدول ۳-۱۶). بیماران دچار جذام توبرکلوئید واکنش ایمنی سلولی قوی ولی پاسخ هومورال ضعیفی دارند. بافت آلوده به طور تیپیک دارای لنفوسیت های فراوان و گرانولوما بوده ولی باسیل های نسبتاً کمی دارند (شکل۱-۱۶). همانند عفونت‌های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس در بیماران با ایمنی کامل، باکتری منجر به تولید سایتوکاین هایی (به طور مثال، انتر فرون گاما و اینتر لوکین-۲) می شود که منجر به فعالیت ماکروفاژی، فاگوسیتوز و پاکسازی میکروبی می‌شود.

اگر چه بیماران با **جذام لپروماتوز**(شکل ۲-۱۶)، پاسخ آنتی بادی قوی دارند ولی نقص ویژ ه ای در پاسخ سلولی به آنتی ژن‌های مایکوباکتریوم لپره دارند. بنابراین به طور تیپیک باسیل ها به وفور در ماکروفاژهای پوستی و سلول های شوآن اعصاب محیطی دیده می شود.این فرم از جذام عفونی ترین فرم می‌باشد.

اپیدمیولوژی

شیوع بیماری جذام از سال ۱۹۸۵ به میزان ۹۰ درصد کاهش داشته است. در سال ۱۹۸۵ بیماری در ۱۲۲ کشور و در سال ۲۰۰۳ در ۱۰ کشور آفریقایی، آسیایی، آمریکای لاتین اندمیک بود. تعداد ۶۲۰۶۷۲ مورد جدید بوسیله WHO در سال ۲۰۰۲ گزارش شد. آرمادیلوها کانون اندمیک نهایی در امریکا به شمار می‌آیند.

بیماری با تماس شخص به شخص منتقل می گردد. اگرچه مهم ترین راه آلودگی ناشناخته است، اعتقاد بر این است که مایکو باکتریوم لپره به واسطه تنفس آئروسل های عفونی یا به واسطه تماس پوستی با ترشحات تنفسی و ترشحات زخم منتقل می شود. مایکوباکتریوم لپره در ترشحات بینی بیماران مبتلا به جذام لپروماتوز یافت می‌شوند.



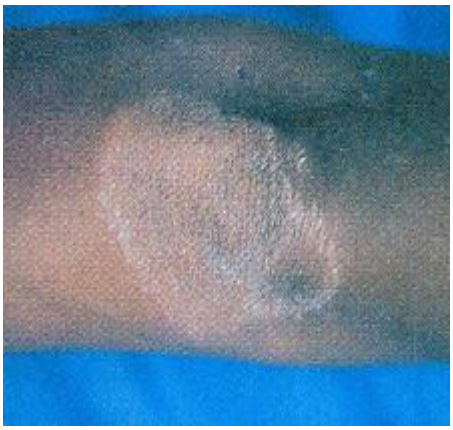
شکل۱-۱۶: رنگ آمیزی اسیدفست از بیوپسی های پوستی بیماران مبتلا به (A) جذام توبرکلوئید، (B) جذام توبرکلوئید حدواسط، (C) جذام لپروماتوزی حدواسط، (D) جذام لپروماتوز. به افزایش تعداد باکتری در وضعیت تبدیل توبرکلوئید به لپروماتوز دقت کنید.

مایکوباکتریوم لپره نمی تواند در کشت های فاقد سلول رشد کند. بنابراین، تأیید آزمایشگاهی جذام نیازمند یافته های هیستوپاتولوژیکی همراه با بیماری بالینی و یا واکنش تست پوستی به نام لپرومین یا حضور باسیل های اسید فست در ضایعات می باشد.

جدول ۳-۱۶: تظاهرات بالینی و ایمونولوژیک جذام		
صفات	**جذام توبرکلوئید**	**جذام لپروماتوز**
ضایعات پوستی	اندکی اریتماتوز یا پلاک های هایپوپیگمانته همراه با مراکز پهن و برجسته، حاشیه های مشخص، آسیب عصب محیطی همراه با از دست رفتن کامل حس، بزرگی قابل رؤیت اعصاب،	ماکول های اریتماتوز فراوان، پاپول یا ندول تخریب شدید بافتی، (مانندغضروف بینی، استخوان گوش ها، درگیری وسیع اعصاب همراه با از دست رفتن حس و عدم بزرگی اعصاب
هیستولوژی	انفیلتراسیون لنفوسیت ها اطراف سلول های اپیتلیال، وجود سلول های لانگرهانس، تعداد باسیل های اسید فست اندک یا بسیار ناچیزدر ضایعات پوستی و اندام های داخلی	غالباً ماکروفاژهای کف الود همراه با تعدادی کمی لنفوسیت ها، فقدان لانگرهانس، باسیل های اسید فست متعدد
عفونت زایی	پایین	بالا
پاسخ ایمنی: ازدیاد حساسیت تأخیری سطوح ایمونوگلوبین	فعال در برابر لپرومین طبیعی	غیر فعال در برابر لپرومین هایپر ایمونوگلوبولینمی
اریتما نودوزوم	وجود ندارد	معمولاً وجود دارد

بیماری بالینی

جذام یک بیماری مزمن بوده که پوست و اعصاب محیطی را درگیر می سازد. درگیری بافت های متعدد بستگی به واکنش ایمنی بدن میزبان دارد. فرم توبرکلوئید ملایم تر است و با ماکول های کم رنگ پوستی تشخیص داده می شوند (شکل۲-۲۰). شکل لپروماتوز با تشکیل ندول، پلاک، پوست ضخیم شده و درگیری مخاط بینی (شکل۳-۲۰) مشخص می شود.



شکل ۲-۱۶ : جذام توبرکلوئید. هر ضایعه توبرکلوئیدی با بی حس بودن و هیپو پیگمانته بودن مشخص می‌شود.

شکل۳-۱۶: جذام لپروماتوز. انفیلتراسیون منتشر در پوست به وسیله ندول‌های متعدد با اندازه‌های مختلف که هرکدام شامل تعداد زیادی باکتری است.

مایکوباکتریوم های آتیپیک

کمپلکس مایکوباکتریوم آویوم

کمپلکس مایکوباکتریوم آویوم شامل دو گونه مایکوباکتریوم است: مایکوباکتریوم آویوم و مایکوباکتریوم اینتراسلولار. زمانی که این ارگانیسم ها شناسایی گشتند، با تست های بیوشیمیایی به سختی از هم متمایز شدند. بنابراین با هم به عنوان کمپلکس آویوم (MAC ، واژه ای که امروزه استفاده می شود) مطرح می شوند. هردو گونه در افرادی که ایمنی کامل دارند بیماری ایجاد می نمایند ولی مایکوباکتریوم اویوم در افرادی که آلوده به HIV هستند بیشتر دیده می شود. این گونه ها در همه جا از جمله آب (آب شیرین، شور، اقیانوس، آب آشامیدنی) گیاهان و خاک وجود دارند. قبل از اینکه نقص ایمنی اکتسابی (ایدز) اپیدمی شود حضور ارگانیسم در نمونه های بالینی عموماً به صورت کلونیزاسیون گذرا یا به طور غیر شایع به صورت پنومونی مزمن بود. بیماری ریوی در افراد دارای ایمنی کامل یکی از سه فرم زیر است: بیماری غالباً در مردان میانسال و یا پیر سیگاری که بیماری ریوی زمینه ای دارند، دیده می شود. در این بیماری به آرامی حفره ها درگیر شده و در رادیولوژی، سینه شبیه توبرکلوزیس به نظر می رسد. دومین فرم عفونت ناشی از MAC ، در زنان سالمند غیر سیگاری دیده شده و با مرگ و میر بالایی همراه است. در این بیماران ارتشاح لوب میانی و بخش تحتانی لوب فوقانی ریه چپ، تظاهرات ندولار در رادیوگرافی و برونشکتازی دیده می شود. در واقع این بیماری ابتدا در زنان مسن سخت گیر که جلوی عطسه خود را می گیرند دیده شده چرا که با مهار سرفه به طور مزمن تغییرات التهابی غیر اختصاصی در ریه ها رُخ می دهد و فرد را نسبت به عفونت با MAC مستعدتر می کند. این بیماری Lady Windermere's syndrome نام دارد. شکل سوم از بیماری ناشی از MAC تشکیل ندول های ریوی منفرد است.

مایکوباکتریوم آویوم شایع ترین گونه مایکوباکتریوم عامل ندول های ریوی منفرد است. بیماری در گروه های مختلف بیماران فرق می کند، عفونت کمپلکس آویوم در بیماران ایدزی به طور تیپیک به صورت عفونت منتشره می باشد و در هر ارگانی می تواند منتشر شوند. بافت های ایمنی بیماران پر از مایکوباکتریوم می باشند و صدها تا هزاران باسیل در هر میلی لیتر از خون وجود دارند. عفونت های منتشر با کمپلکس مایکوباکتریوم آویوم به ویژه در بیمارانی که در مراحل انتهایی اختلال ایمنی هستند معمول می باشد(زمانی که شمارش سلولی $T\text{-}CD_4^+$ به حدود ۱۰ سلول در هر mm^3 می رسد). خوشبختانه با وجود درمان ضد ویروسی و استفاده از آنتی بیوتیک های رایج در پروفیلاکسی، بیماری های ناشی از MAC در بیماران آلوده HIV کمتر شده است. هر چند در بعضی بیماران ایدزی، بیماری ناشی از کمپلکس مایکوباکتریوم آویوم به دنبال تماس ریوی (مثل آئروسل های عفونی، آب آلوده) رخ می دهد، عقیده بر این است که بسیاری از عفونت ها بعد از بلع باسیل ها شکل می گیرد. بعد از تماس با مایکوباکتریوم، تکثیر در غدد لنفاوی موضعی شروع می شود، به دنبال آن انتشار سیستمیک روی می دهد تظاهرات بالینی بیماری تا زمانی که توده باسیل ها به عملکرد طبیعی ارگان آسیب وارد نکنند مشاهده نمی شود. انتقال شخص به شخص ثابت نشده است.

سایر مایکوباکتریوم‌های کند رشد

بسیاری از مایکوباکتریوم های کند رشد می توانند باعث بیماری انسان شوند. به دنبال پیشرفت روشهای تشخیصی،گونه های جدیدی گزارش شده اند. بیماریهایی از قبیل ایدز، بدخیمی ها و پیوند اعضاء به همراه استفاده از داروهای ایمنوساپرسیو جمعیتی از بیماران را ایجاد کرده است که به ارگانیسم هایی با ویرولانس نسبتاً پایین حساس هستند. بعضی مایکوباکتریوم ها بیماری مشابه با سل ریوی ایجاد می‌کند (مایکوباکتریوم بوویس و مایکوباکتریوم کانزاسی). سایر گونه ها معمولاً ایجاد عفونت های موضعی در بافت لنفاتیک می‌کنند (مایکوباکتریوم اسکروفولاسئوم).

اکثر این مایکوباکتریوم ها از آب و خاک و گاهی حیوانات آلوده(مایکوباکتریوم بوویس عامل سل گاوی) جدا شده اند. غالباً جداسازی این مایکوباکتریوم ها در نمونه های کلینیکی کلونیزاسیون گذرا با ارگانیسم ها را نشان می دهد. به استثناء گونه بوویس و سایر مایکوباکتریوم های وابسته به توبرکلوزیس، انتشار شخص به شخص این مایکوباکتریوم ها مشاهده نشده است.

مایکوباکتریوم های تند رشد

همانطور که قبلاً توضیح داده شد، مایکوباکتریوم های غیر توبرکلوزیس می توانند به دو گروه کند رشد و سریع الرشد (رشد در کمتر از ۷ روز) تقسیم شوند. افتراق بین مایکوباکتریوم سریع رشد و کند رشد مهم می باشد (زیرا تند رشدها از پتانسیل بیماری زائی کم تری برخوردار هستند) و با رنگ آمیزی اختصاصی مایکوباکتریوم هاکم تر رنگ می گیرند و به آنتی بیوتیک های ضد باکتریایی حساس ترند تا آنتی بیوتیک هایی که برای درمان عفونت های مایکوباکتریوم ها استفاده می شوند. گونه هایی که غالباً در ارتباط با بیماری هستند شامل مایکوباکتریوم فورتوئیتوم، مایکوباکتریوم چلونه، مایکوباکتریوم آبسه سوس می‌باشند.

مایکوباکتریوم های تند رشد به ندرت ایجاد عفونت های منتشر می کنند. آنها متداول ترین ارگانیسم های مولد بیماری هستند که به واسطه تروما یا عفونت های ناشی از اقدامات پزشکی وارد بافت های زیر جلدی عمیق می‌شوند (مانند عفونت‌های ناشی از کاتتر های داخل رگی، پانسمان آلوده، پروتزها از قبیل دریچه های قلبی، دیالیز صفاقی یا برونکوسکوپی). متأسفانه شیوع عفونت با این ارگانیسم ها رو به افزایش است. نظر به این که بیشتر بیماران بستری در معرض خطر هستند مراقبت پزشکی صحیح احتمال زندگی بیماران با ایمنی صلاحیت دار را طولانی خواهد کرد.

تشخیص آزمایشگاهی

تست های آزمایشگاهی افتراقی در تشخیص عفونت های ناشی از مایکوباکتریوم در جدول ۴-۲۰ فهرست شده‌اند.

ارزیابی ایمنی سلولی

یک تست قدیمی برای ارزیابی پاسخ بیماران که در معرض مایکوباکتریوم توبرکلوزیس قرار گرفته اند تست پوستی توبرکولین است. واکنش به تزریق داخل جلدی آنتی ژن های مایکوباکتریوم می تواند بین افراد آلوده و آلوده نشده متفاوت باشد. تنها مدرک عفونت با مایکوباکتریوم در اکثر بیماران یک واکنش تست پوستی مثبت دائم است و رادیوگرافی کلسیفیکاسیون کانون های فعال اولیه در ریه ها یا دیگر ارگان ها را ثابت می کند. آزمایش با آنتی ژن های پروتئینی استخراج شده از مایکوباکتریوم توبرکلوزیس معمولاً بیشتر استفاده می شود. هر چند تست های پوستی با سایر آنتی ژن های مایکوباکتریایی خاص گونه ها طراحی شده اند.

امروزه به طور متداول از آنتی ژن توبرکولین، PPD که پروتئین تخلیص شده دیواره سلولی است استفاده می شود . در این تست، مقدار معینی آنتی ژن(PPD =۰/۱ میکروگرم یا ۵ واحد توبرکولین) به لایه داخل جلدی پوست بیمار تلقیح می گردد. واکنش تست پوستی ۴۸ ساعت بعد اندازه گیری می شود. واکنش مثبت بر اساس جمعیت و افراد متفاوت تعیین می شود . یک واکنش مثبت PPD معمولاً ۴-۳ هفته بعد از تماس با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس آشکار می شود. تماس با سایر مایکوباکتریوم ها باعث واکنش متقاطع با توبرکولین می شود، اما واکنش عموماً کمتر از ۱۰mm می باشد. بیماران آلوده با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس ممکن است به تست پوستی توبرکولین پاسخ ندهند (آنرژیک یا بی پاسخ). بنابراین همیشه از آنتی ژن کنترل باید در تست توبرکولین استفاده نمود.

واکنش به لپرومین که از گونه لپره غیرفعال تهیه شده است، برای تأیید تشخیص کلینیکی جذام توبرکلوئیدی با ارزش می باشد. سفتی پاپولار ۴-۳ هفته بعد از تزریق داخل جلدی آنتی ژن آشکار می‌شود. این تست برای تشخیص بیماران با جذام لپروماتوز مفید نمی باشد، زیرا این چنین بیمارانی نسبت به آنتی ژن آنرژیک می باشند.

اخیراً (FDA) امریکا تست جایگزینی را به جای تست پوستی توبرکولین تأیید کرده است. اساس تست مقدار اینترفرون گامای ترشح شده از لنفوسیت های حساس شده در خون بیماران است که به مدت یک شب با PPD انکوبه شده باشند. با وجود این که تست (QuantiFERON-TB test) کمتر تحت تأثیر خطا و اشتباهات قرائت کننده قرار می گیرد ولی حساسیت و اختصاصیت بهتری نسبت به تست پوستی ندارد.

جدول ۴-۱۶تشخیص آزمایشگاهی بیماری مایکوباکتریومی
شناسایی
ارزیابی ایمنی سلولی (تست پوستی)
میکروسکوپی
رنگ آمیزی اسید فست کربول فوشین
رنگ آمیزی اسید فست فلوروکروم
پروب های اسیدنوکلئیک مستقیم
کشت
کشت های جامد آگاردار و تخم مرغ دار
کشت های آبگوشت
تشخیص
صفات مرفولوژیک
واکنش های بیوشیمیایی
آنالیز چربی های دیواره سلول
پروب های اسیدنوکلئیک
توالی های اسیدنوکلئیک

جدول۵-۱۶ معیارهای اختصاصی واکنش مثبت مشتقات پروتئینی خالص در بیمارانی که در معرض مایکوباکتریوم توبرکلوزیس هستند	
واکنش در برابر PPD	
سفتی ≥۵mm	بیماران HIV مثبت، بیماران دریافت کننده درمان ایمونوساپرسیو، تماس اخیر با بیماران سلی، بیماران دارای رادیوگرافی غیرمعمول با پیش زمینه سلی
سفتی ≥۱۰mm	مهاجرات اخیر از کشورهای دارای سل اندمیک، معتادان تزریقی، افراد ساکن در نقاط در معرض خطر (مانند زندانیان، ساکنین سرای سالمندان، بیماران ایدزی و بی خانمان ها، شیرخوارگاه‌ها، آزمایشگاه میکروبیولوژی) افراد دارای شرایط پر خطر (مانند سیکیلوزیس، دیابت، نارسای مزمن کلیوی، اختلالات هماتولوژیک، کاهش وزن شدید، گاسترکتومی، بای پس ژژنوم-ایلئوم)، اطفال کمتر از ۴ سال که در تماس با بالغین پر خطر قرار دارند
سفتی≥ ۱۵ mm	افرادی که در معرض خطر از نظر سل هستند

میکروسکوپی

تشخیص میکروسکوپی باسیل های اسید فست در نمونه های بالینی سریع ترین راه برای تأیید بیماری مایکوباکتریوم می باشد. نمونه بالینی با کربول فوشین (**متدهای زیل نلسون یا کاینیون**) یا رنگ‌های **اورامین-رودامین فلورسنت** (روش **فلوروکروم توروآنت**) رنگ آمیزی می شود. سپس با یک محلول اسید الکل رنگ بری شده و بعد از آن رنگ آمیزی زمینه ای انجام می شود. نمونه ها با میکروسکوپ نوری یا اگر رنگ‌های فلورسنت استفاده شده‌اند، با میکروسکوپ فلورسنت بررسی می‌شوند (شکل۴-۱۶). روش فلوروکروم توروآنت حساس تر می باشد، زیرا نمونه سریعاً با بزرگنمایی پایین اسکن شده و سپس وجود باسیل های اسید فست با درشت نمایی بزرگ تر تأیید می شوند.

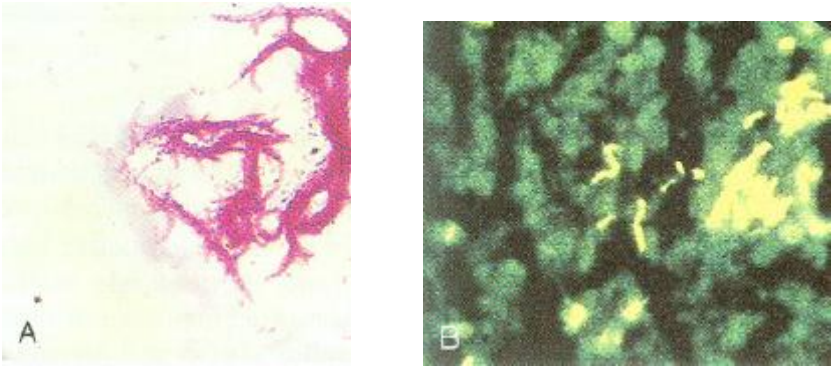
در یک سوم تا نصف تمام نمونه های کشت مثبت، باسیل ها به وسیله روش میکروسکوپی اسیدفست مشخص می شوند. حساسیت این آزمایش بالا است خصوصاً:

(۱) برای نمونه های تنفسی (به ویژه بیماران با حفره مشخص پس از انجام رادیوگرافی)

(۲) نمونه هایی که مایکوباکتریوم های زیادی از کشت جدا شده اند. بنابراین، این واکنش رنگ آمیزی اسیدفست مثبت دلیل بر آلودگی فراوان است. اختصاصیت آزمایش بیشتر از ۹۵درصد می باشد.

پروب های اسیدنوکلئیک

هرچند روش میکروسکوپی اطلاعات مربوط به وجود بیماری مایکوباکتریوم را فراهم می کند، اما این روش نمی تواند تشخیص گونه های خاص مایکوباکتریوم را شامل می شود. به این دلیل، تکنیک هایی برای آشکارسازی وجود توالی های اسیدنوکلئیک خاص مایکوباکتریوم در نمونه های بالینی توسعه پیشرفت کرده اند. به علت این که تنها تعداد کمی باکتری ممکن است وجود داشته باشند. تکنیک های متنوعی استفاده می‌شوند (مثلاً PCR، LCR ، تکثیر به واسطه رونویسی). روش هایی که به طور متداول استفاده می شوند، برای مایکوباکتریوم توبرکلوزیس اختصاصی ولی نسبتاً غیر حساس هستند. این روش ها ابزار تشخیصی مفیدی برای اثبات احتمالی می باشند. به علاوه شناسایی توالی ژن ها می توانند برای تعیین هویت و تشخیص وسیعی از گونه های مایکوباکتریوم استفاده شوند. به نظر می رسد در دهه آینده حساسیت و قدرت افتراق ظریف این روش ها به طور کامل ثابت شود و به عنوان تست جایگزین روش میکروسکوپی قرار بگیرند.



شکل۴-۱۶رنگ آمیزی اسید فست از مایکوباکتریوم توبرکلوزیس: A ، رنگ آمیزی با کربول فوشین با استفاده از روش کاینیون. B ، رنگ آمیزی با رنگ های فلورسانس اورامین – رودامین با روش فلوروکروم توروآنت

کشت

مایکوباکتریوم هایی که باعث بیماری ریوی می شوند (به ویژه در بیماران دارای غار سلی در ریه) در ترشحات تنفسی به فراوانی یافت می شوند (به طور مثال، $۱۰^{۸}$ باسیل در هر میلی متر یا بیشتر). به دست آوردن ارگانیسم ها در بیمارانی که نمونه خلط صبحگاهی آنها برای ۳ روز متوالی جمع آوری شده باشد، اطمینان بخش خواهد بود. ولی جداسازی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و سایر مایکوباکتریوم ها (NTM) یا Non tuberculosis mycobacterium از سایر جاها در بیماران با بیماری منتشر

مشکل تر می باشد (به طور مثال، مجرای ادراری تناسلی، بافت ها، مایع مغزی نخاعی).در چنین مواردی، باید نمونه هـای اضـافی برای کشت ها جمع آوری شوند و مقدار زیادی مایع یا بافت باید گرفته شود.
نمونه هایی از قبیل خلط در ابتدا با یک محلول گندزا (مانند هیدروکسید سدیم ۲٪) برای از بین بردن ارگانیسم هایی که می توانند نتایج کاذب ایجاد کنند آلودگی زدایی خواهند شد. مایکوباکتریوم در مقابل عمل قلیایی مختصری که باکتری هـای تنـد رشـد را از بین می برد، مقاومت کرده و به همین دلیل جداسازی انتخابی مایکوبـاکتریوم فـراهم مـی شـود. آلـودگی زدایـی زیـاد نمونـه هـا، مایکوباکتریوم را از بین می برد، بنابراین این روش زمانی که به طور نرمال نمونه های استریل آزمایش می شوند یا زمانی که تعداد کمی مایکوباکتریوم وجود داشته باشد انجام نمی شود.

تشخیص مقدماتی

خصوصیات رشد و مورفولوژی کلنی می تواند برای تشخیص اولیه اکثر گونه های متداول مایکوبـاکتریوم اسـتفاده شـوند. بنـابراین فقط بیماران آلوده به مایکوباکتریومهای گروه توبرکلوزیس شناسایی شده وآنتی بیوتیک های پیشگیری کننده دریافـت مـی کننـد. همچنین، تشخیص مقدماتی یک ایزوله می تواند منجر به درمان ضدمیکروبی تجربی شود.

تشخیص قطعی

مایکوباکتریوم با استفاده از روشهای مختلفی به طور قطع تشخیص داده می شود. تست های بیوشیمیایی روش اسـتانداردی بـرای تشخیص مایکوباکتریوم می باشند، اما نتایج تست ها تا حداقل ۳ هفته یا بیشتر قابل دسترسی نیستند. دو تست برای طبقـه بنـدی اولیه اکثر مایکوباکتریوم ها استفاده می شود: تولید نیاسین و احیاء نیترات. گونه های مایکوباکتریایی مـی تواننـد بـه واسـطه آنـالیز کروماتوگرافی شاخص های لیپیدی دیواره سلولی تشخیص داده شوند. هرچند پروب های مولکولی خاص گونه ها، مفیدترین اسباب تشخیصی مایکوباکتریوم های جدا شده متداول می باشند (مثلاً توبرکلوزیس، کمپلکس آویوم، کانزاسی). سیسـتم هـای تشخیصـی پروب تهیه شده به صورت تجاری معمولاً سریع، (زمان تست ۲ ساعت) حساس و اختصاصی می باشند.
روش دیگر برای تشخیص گونه های باکتریایی براساس نواحی بسیار متغیر 16s rRNA ریبـوزومی پایـه گـذاری شـده اسـت و روش سریعی است (۱ تا ۲ روز).

درمان، پیشگیری و کنترل

درمان سل

درمـان و پیشـگیری عفونـت هـای مایکوباکتریـایی، مشـابه درمـان اکثـر عفونـت هـای باکتریـایی دیگـر نمـی باشـد، بلکـه پیچیده و بحث انگیز می باشد. مایکوباکتریوم های کنـد رشـد بـه اکثـر آنتـی بیوتیـک هـای مـورد اسـتفاده بـرای درمـان سـایر عفونت های باکتریایی مقـاوم هسـتند. عمومـاً بیمـاران بایـد چنـدین آنتـی بیوتیـک بـرای مـدت طـولانی دریافـت کننـد (مـثلاً برای حـداقل ۶ تـا ۹ مـاه) و سـوش هـای مقـاوم بـه آنتـی بیوتیـک در ایـن فاصـله زمـانی شـکل مـی گیرنـد. در سـال ۱۹۹۰ اولین شـیوع توبرکلـوزیس مقـاوم بـه چنـدین دارو در بیمـاران ایـدزی و در آواره هـای نیویـورک و میـامی مشـاهده شـد. اغلـب درمـان بـا رژیـم ۲ مـاه ایزونیازیـد و اتـامبوتول و پیرازینامیـد و ریفـامپین بـه دنبـال آن ۴ تـا ۶ مـاه ایزونیازیـد و ریفـامپین یـا ترکیب دارویی جایگزین انجام می شود.
درمان بیماران بـا عفونـت هـای لپـره مبنـی بـر تجربـه بـالینی کلینیکـی مـی باشـد، زیـرا آنتـی بیـوگرام در آزمایشـگاه ممکـن نیست و آزمایش با مدل های حیوانی عملـی نمـی باشـد. بـرای درمـان فـرم جـذام توبرکلوئیـد (باسـیل هـای کمـی دارد، کمتـر عفـونی مـی باشـد) داپسـون و ریفامپسـین بـرای حـداقل ۶ مـاه و درمـان فـرم جـذام لپرومـاتوز (باسـیل زیـاد دارد) بـا افـزودن کلوفازیمین به رژیم دارویی به مدت ۱۲ مـاه توصـیه شـده اسـت. اسـتفاده از یـک دارو بـه تنهـایی بـرای هـیچ کـدام از دو فـرم جذام نباید مصرف شود.

کمپلکس آویوم و بسیاری از سایر مایکوباکتریوم های کند رشد به عوامل ضد مایکوباکتریایی متداول مقاوم هستند. رژیم توصیه شده برای عفونت های MAC ، کلاریترومایسین یا آزیترومایسین همراه با اتامبوتول و ریفابوتین می باشد. انجمن توراسیک آمریکا توصیه کرده که عفونت های کانزاسی با ایزونیازید، ریفامپین و اتامبوتول با یا بدون استرپتومایسین درمان شوند و مدت درمان و انتخاب نهایی داروها به واسطه ویژگی های ذیل تعیین می شود:

(۱) پاسخ به درمان
(۲) تأثیرات متقابل در میان این داروها با سایر داروهایی که بیمار مصرف می نماید (مثلاً اثرات متقابل سمی و فارماکوکینتیک این داروها با مهار کننده های پروتئاز استفاده شده برای درمان عفونت HIV).

بر خلاف مایکوباکتریوم های کند رشد، گونه های تند رشد به اکثر عوامل ضد مایکوباکتریایی که به طور متداول استفاده می شوند، مقاوم هستند ولی به آنتی بیوتیک هایی از قبیل کلاریترومایسین، ایمی پنم، آمیکاسین، سفوکسیتین و سولفانامیدها حساس هستند.

پیشگیری دارویی

انجمن توراسیک آمریکا و مراکز کنترل و جلوگیری از بیماری، تعداد رژیم های پیشگیری برای استفاده در بیماران (HIV مثبت و HIV منفی) در تماس با توبرکلوزیس دارند. ۳ رژیم که توصیه شده اند به شرح ذیل می باشند:

(۱) روزانه یا ۲ بار در هفته ایزونیازید به مدت ۲ ماه
(۲) ریفامپین روزانه به مدت ۴ ماه
(۳) ریفامپین و پیرازینامید روزانه به مدت ۲ ماه

بیمارانی که با توبرکلوزیس مقاوم به دارو تماس داشته اند، پروفیلاکسی با پیرازینامید اتامبوتول یا لووفلوکساسین برای مدت ۶ الی ۱۲ ماه دریافت خواهند کرد. به علت این که عفونت های کمپلکس آویوم- اینتراسلولار در بیماران مبتلا به ایدز متداول می باشد، پیشگیری دارویی برای بیمارانی که شمارش $T\text{-}CD_4^+$ آنها به کمتر از ۵۰ سلول در هر میلی متر مکعب کاهش یافته توصیه شده است. پروفیلاکسی با کلاریترومایسین، ازیترومایسین توصیه شده است. ترکیب این داروها با ریفابوتین استفاده می شود ولی آنها بیشتر توکسیک بوده و مؤثر تر از درمان یک داروئی نمی باشند. پیشگیری دارویی برای بیماران با سایر عفونت های مایکوباکتریال ضروری نمی باشد.

ایمونوپروفیلاکسی

واکسیناسیون با مایکوباکتریوم بوویس ضعیف شده (باسیل کالمت گرین BCG) معمولاً در کشورهایی که سل آندمیک می باشد و مسئول مرگ و میر و شیوع ناخوشی های بزرگ است، استفاده می گردد. این عمل می تواند به کاهش قابل توجهی در وقوع سل منجر شود خصوصاً اگر BCG برای افراد در زمان جوانی استفاده شود (در بالغین کمتر مؤثر می باشد). متأسفانه ایمنی سازی با BCG نمی تواند در بیماران دارای ضعف ایمنی استفاده شود (مثلاً افراد با عفونت HIV). بنابراین احتمال دارد در کشورهایی با شیوع بالای عفونت های HIV (مثلاً آفریقا) یا برای کنترل انتشار سل مقاوم به دارو بی فایده باشد. مشکل ایمن سازی با BCG این است که واکنش تست پوستی مثبت را در تمام بیماران وجود دارد و ممکن است برای مدت طولانی باقی بماند (هرچند واکنش تست پوستی، عموماً پایین است). واکنش شدید تست پوستی (مثلاً سفتی بیشتر از ۲۰ میلی متر) معمولاً با اهمیت می باشد.

کنترل

به علت این که $\frac{۱}{۳}$ جمعیت جهان به مایکوباکتریوم توبرکلوزیس آلوده هستند، از بین بردن این بیماری بسیار بعید می باشد. با وجود این با مراقبت و نظارت فعال مداخله دارویی و پیشگیری و پایش دقیق، بیماری کنترل می شود.

خلاصه

خلاصه‌ی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس	
فیزیولوژی وساختار باسیل های هوازی، به شدت اسید فست و گرم مثبت ضعیف دیواره سلولی غنی از لیپید که ارگانیسم را در برابر ضدعفونی کننده ها، دترژنت ها، آنتی بیوتیک های ضدباکتریایی رایج مقاوم می سازد. **ویرولانس** قادر به رشد درون سلولی، در ماکروفاژهای آلوئولی غیرفعال می باشد بیماری عمدتاً از پاسخ میزبان در برابر عفونت ناشی می شود. **اپیدمیولوژی** تخمین زده می شود که یک سوم از جمعیت جهان با این ارگانیزم آلوده شده اند. ۸ میلیون مورد جدید در هر سال گزارش می شود و سالانه۲ میلیون نفر می میرند. بیماری اکثراً در آسیای جنوب شرقی، آفریقای زیر صحرا و اروپای شرقی مشاهده می گردد. جمعیت در معرض خطر بیماری شامل بیماران دارای ضعف ایمنی (به ویژه مبتلایان به ایدز)،معتادان تزریقی و الکل، بی خانمان ها و افراد در تماس با بیماران می باشند. انسان تنها مخزن طبیعی بیماری است. انتقال از فردی به فرد دیگر از طریق آئروسل های عفونی صورت می گیرد. **بیماری ها** اولین کانون عفونت ریه ها می باشند.انتشار به سایر نقاط بدن اکثراً در افراد دچار نقص ایمنی و بیماران درمان نشده شایع تر است .	**تشخیص** تست پوستی توبرکولین و Quantiferon-TB مارکر حساس برای افرادی است که در معرض باکتری هستند. مشاهده میکروسکوپی و کشت حساس و اختصاصی است. استفاده از BACTEC توصیه می شود. شناسایی غالباً بر اساس استفاده از پروب های مولکولی اختصاصی گونه انجام می شود. **درمان، پیشگیری و کنترل** رژیم های چند دارویی و درمان بلند مدت منجر پیشگیری از بروز سویه های مقاوم به دارو می شود. ایزونیازید(INH) و اتامبوتول، پیرازینامید و ریفامپین برای۲ماه در ادامه درمان ۴ تا۶ ماه INH و ریفامپین یا ترکیبات دارویی مشابه **پیشگیری و کنترل** پروفیلاکسی برای کسانی که در معرض توبر کلوزیس هستند می تواند شامل ایزونیازید به مدت ۹ماه، ریفامپین به مدت۴ماه یا ریفامپین و پیرازینامید به مدت ۲ ماه باشد. پیرازینامید و اتامبوتول یا لووفلوکساسین۶ تا ۱۲ ماه به دنبال تماس با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس مقاوم به دارو مصرف می شود. ایمونوپروفیلاکسی همراه با BCG، در کشورهای اندمیک صورت می گیرد. کنترل بیماری از طریق مراقبت صحیح، مداخلات پروفیلاکسی و درمان نیز پایش منظم بیماران امکان پذیر است.

خلاصه‌ی مایکوباکتریوم آویوم
فیزیولوژی و ساختار باسیل های هوازی شدیداً اسید فست و گرم مثبت ضعیف دیواره سلولی غنی از لیپید **ویرولانس** قادر به رشد درون سلولی است. بیماری عمدتاً از پاسخ میزبان در برابر عفونت ناشی می شود. **اپیدمیولوژی** انتشار در سراسر جهان اما بیماری در کشورهایی که توبرکلوزیس کمتر شایع است مشاهده می شود.

عفونت از طریق بلع آب یا غذای آلوده است استنشاق آئروسل های عفونی کمتر شایع است.
بیماران در معرض خطر آنهایی هستند که سیستم ایمنی شان ضعیف شده است (به ویژه ایدزی ها) و آنهایی که بیماری ریوی مدام العمر دارند.

بیماری ها

کلونیزاسیون بدون علامت
بیماری ریوی کلونیزه مزمن
بیماری منتشر به ویژه در بیماران ایدزی
تجمع سلولی در لوب های فوقانی یا میانی با ظاهر ندولار و برونشکتازی در خانم های مسن تر
ندول های ریوی منفرد

تشخیص

روش میکروسکوپی و کشت، اختصاصی وحساس می باشد.

درمان، پیشگیری و کنترل

عفونت ها را می توان با استفاده از کلاریترومایسین یا آزیترومایسین همراه با اتامبول و ریفابوتین به طور طولانی مدت درمان نمود.
پروفیلاکسی در بیماران ایدزی و آنهایی که تعداد سلول ها CD4+ آنها پایین است با استفاده از کلاریترومایسین یا آزیترومایسین یا ریفابوتین صورت می گیرد.
پروفیلاکسی با آنتی بیوتیک، میزان بروز بیماری را درمبتلایان به ایدز را به طور چشمگیر کاهش می دهد.

خلاصه‌ی مایکوباکتریوم لپره

فیزیولوژی و ساختار

باسیل های شدیداً اسید فست و گرم مثبت ضعیف

دیواره سلولی غنی از لیپید

بر روی محیط های کشت مصنوعی رشد نمی کند.

تشخیص با استفاده از تست پوستی اختصاصی (شکل توبرکلوئید بیماری) یا رنگ آمیزی اسید فست صورت می گیرد (شکل لپروماتوز)

ویرولانس

قادر به رشد درون سلولی است.

بیماری عمدتاً در اثر پاسخ میزبان در برابر عفونت روی می دهد.

اپیدمیولوژی

بیش از ۶۲۰۰۰۰ مورد جدید در سال ۲۰۰۲ گزارش شده اما بیشتر در هند و نپال و برزیل دیده شده.

انتشار از فردی به فردی دیگر از طریق تماس مستقیم یا استنشاق آئروسل های عفونی صورت می گیرد.

افراد در معرض تماس نزدیک با بیماران دارای جذام لپروماتوز بیشتر از همه در معرض خطر بیماری هستند.

بیماری‌ها

توبرکلوئید، لپروماتوز

تشخیص آزمایشگاهی

تشخیص میکروسکوپی برای شکل لپروماتوز حساس است ولی برای فرم توبرکلوئید حساس نمی باشد.از بیوپسی پوست و عصب بررسی می شوند.

تست پوستی برای اثبات جذام مورد نیاز است.

کشت استفاده نمی شود.

درمان، پیشگیری و کنترل

فرم توبرکلوئیدی با ریفامپین و داپسون برای ۶ ماه درمان می شوند. کلوفازیمین برای درمان فرم لپروماتوز به رژیم فوق اضافه می‌شود و درمان حداقل ۱۲ ماه طول می کشد. کنترل بیماری از طریق تشخیص فوری و درمان افراد آلوده امکان پذیر است.

فصل هفدهم
ترپونما،بورلیا،لپتوسپیرا

اهداف فصل

دانشجویان با مطالعه این فصل قادر خواهند بود:

- در مورد خصوصیات ساختاری و کشت ترپونما،بورلیا و لپتوسپیرا توضیح دهند.
- اعضای جنسهای ترپونما،بورلیا و لپتوسپیرا را نام ببرند.
- عوامل بیماریزایی ترپونما،بورلیا،لپتوسپیرا را شرح دهند.
- پاتوژنز و بیماریهای ناشی از ترپونما،بورلیا،لپتوسپیرا را شرح دهند.
- روشهای تشخیص، درمان و پیشگیری عفونتهای ترپونما،بورلیا،لپتوسپیرا را توضیح دهند.

ترپونما ، بورلیا ، لپتوسپیرا

این باکتری ها در راسته اسپیروکتال ها بر اساس خصوصیات مورفولوژیکی مشترک با هم گروه بندی شده اند. اسپیروکت ها، نازک، مارپیچ و گرم منفی می باشند. راسته اسپیروکتال ها به سه خانواده و سیزده جنس تقسیم می شوند. سه جنس (ترپونما، بورلیا و لپتوسپیرا) مسئول بیماری در انسان می باشند (جدول ۱-۱۷ و جدول۲-۱۷).

ترپونما

دو گونه ترپونما که سبب بیماری انسان می شود ترپونما پالیدوم (با سه زیرگونه) و ترپونما کاراتئوم. انواع ترپونما (همه اشکال آن) پاسخ سرولوژیکی مشابهی در انسان تولید می کند و بهپنی سیلین حساس می‌باشند. این ارگانیسم‌ها به وسیله خصوصیات اپیدمیولوژی و تظاهرات بالینی تشخیص داده می شوند.

ترپونما پالیدوم زیرگونه پالیدوم عامل اصلی بیماری مقاربتی و تظاهرات **سیفیلیس** می‌باشد. ترپونما پالیدوم زیرگونه اندومیکوم سبب **سیفیلیس اندمیک** یا بیماری **بژل** می باشد. ترپونما پالیدوم زیرگونه پرتنوئه عامل بیماری **یاز** و کاراتئوم عامل بیماری **پینتا** می باشد. بژل، یاز و پینتا بیماری های غیر مقاربتی هستند.

فیزیولوژی و ساختار

ترپونما پالیدوم اسپیروکت نازک مارپیچی است. سه فلاژل پری پلاسمیک در انتهای آن وجود دارد و در محیط عاری از سلول نمی تواند رشد کند. رشد محدود این ارگانیسم ها در سلول های اپیتلیال خرگوش انجام شده، اما همانندسازی آهسته (حدود ۳۰ ساعت) می باشد و فقط برای چند نسل زنده می ماند. این اسپیروکت در ابتدا بی هوازی به نظر می رسید. به هر حال حالا می دانیم که آنها می توانند از گلوکز بصورت اکسیداتیو استفاده کنند. اسپیروکت های نازک با میکروسکوپ نوری در نمونه های رنگ شده با رنگ گرم یا گیمسا دیده نمی شوند. اشکال متحرک به وسیله دارک فیلد (زمینه تاریک) یا به وسیله رنگ آمیزی با آنتی بادی ضد ترپونما که با مواد فلئورسنت نشاندار شده قابل تشخیص است.

پاتوژنز و ایمنی

عدم رشد ترپونما پالیدوم در محیط مصنوعی شناسایی فاکتورهای ویرولانس ویژه این ارگانیسم را محدود کرده است. به هر حال چندین محقق ژن های ترپونما پالیدوم را در اشریشیاکلی کلون کرده و محصولات پروتئینی را جدا کردند. تولیدات این ژن ها به طور ویژه با سمیت پروتئین های غشاء خارجی سوش ها که باعث چسبندگی به سطح سلول های میزبان می شوند، مرتبط بوده اسپیروکت های ویرولانت هیالورونیداز تولید می کنند که ممکن است انفیلتراسیون دور عروقی را تسهیل کند.
اسپیروکت های ویرولانت تقریباً با فیبرونکتین سلول میزبان پوشیده می شوند که در برابر فاگوسیتوز آنها را محافظت می کند. تخریب و آسیب بافت که در سیفیلیس اولیه مشاهده می شود نتیجه پاسخ سیستم ایمنی در عفونت می باشد. از نظر بالینی سیفیلیس سه فاز دارد.

فاز اولیه به وسیله یک یا چند زخم پوستی (شانکر) در جایی که اسپیروکت وارد می شود، مشخص می شود (شکل۱-۱۷). اگر چه اسپیروکت ها بعد از عفونت سریعاً در خون پخش می شوند، شانکر، شروع همانندسازی در مکان اولیه را نشان می دهد.
بررسی هیستولوژی ضایعه، التهاب انتها و اطراف سرخرگی (ویژگی ضایعات سیفیلیسی در همه مراحل) و ارتشاح لکوسیت های پلی مورفونوکلئر و ماکروفاژها را نشان می دهد. اسپیروکت ها به وسیله سلول های فاگوسیت بلع می شوند، اما این ارگانیسم ها زنده باقی می مانند.

جدول ۱-۱۷ جنس‌های مهم از نظر کلینیکی در راسته اسپیروکتال

اسپیروکتال	بیماری انسانی	عامل اتیولوژیک
خانواده اسپیروکتاسیه		
جنس بورلیا	تب راجعه اپیدمیک	بورلیا رکورنتیس
	تب راجعه اندمیک	
	بورلیوز لایمی	اکثر گونه های بورلیا
		بورلیا بورگدر فری، بورلیا گارینی، بورلیا افضلی
جنس ترپونما	سیفیلیس	ترپونما پالیدوم زیرگونه پالیدوم
		ترپونما پالیدوم زیرگونه اندومیکوم
	بژل	ترپونما پالیدوم زیرگونه پرتنوئه
		ترپونما کاراتئوم
	یاز	
	پینتا	
خانواده لپتوسپیراسیه		
جنس لپتوسپیرا	لپتوسپیروزیس	گونه های لپتوسپیرا

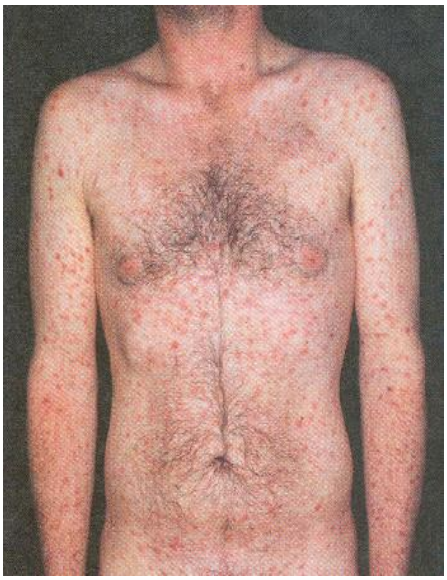
جدول۲-۱۷ اسپیروکتاسیه مهم

ارگانیسم	تاریخچه پیدایش
ترپونما	نامگذاری به دلیل مورفولوژی باکتری
ترپونما پالیدوم	پالیدوم، رنگ پریده (حاکی از این خصوصیت است که این ارگانیسم در رنگ آمیزی های رایج رنگ نمی‌گیرد).

ترپونما کاراتئوم	نام بیماری آمریکای جنوبی، پینتا
بورلیا	به نام کاشف آن بورل
بورلیا رکورنتیس	اشاره به تب های راجعه ایجاد شده توسط این باکتری
بورلیا هرمسی	به نام ناقل کنه، اورنیتودوروس هرمسی
بورلیا بورگدور فری	به نام کاشف آن بورگدور فر
لپتوسپیرا	لپتو یعنی نازک، فنری، مارپیچی، (مارپیچ های نازک، به مورفولوژی باکتری اشاره دارد)

شکل۱-۱۷: شانکر اولیه روی آلت تناسلی. ضایعه بدون درد است مگر این که باکتریمی ثانویه ایجاد شود. تعداد زیادی اسپیروکت در ضایعه وجود دارد.

در **فاز ثانویه**، علائم بالینی بیماری منتشر بصورت ضایعات پوستی مشخصی بر روی کل سطح بدن ظاهر می شود (شکل۲- ۱۷). بهبود خود بخودی بعد از مراحل اولیه و ثانویه ممکن است دیده شود و یا اینکه بیماری وارد فاز تأخیری شود. در فاز تأخیری ممکن است همهٔ بافت ها درگیر شوند. در هر مرحله تکثیر موضعی اسپیروکت و تخریب بافت دیده می شود. اگرچه تکثیر باکتری آهسته می باشد اما وجود ارگانیسم های فراوان در شانکر اولیه و ضایعات ثانویه موجب عفونی بودن بیمار در این مراحل می شود.



شکل ۲-۱۷: راش های منتشر در سیفیلیس ثانویه

اپیدمیولوژی

سیفیلیس در سراسر جهان پیدا می شود و سومین بیماری منتقله از تماس جنسی در ایالت متحده می باشد. (بعد از عفونت های کلامیدیا و نایسریا گنوره). شیوع این بیماری از زمان پنی سیلین درمانی در اوایل دهه ۱۹۴۰ کاهش پیدا کرده است. گر چه افزایش در شیوع این بیماری در اثر تغییرات در رفتارهای جنسی دیده شده است (مانند استفاده از قرص های کنترل بارداری در دهه ۱۹۶۰). بیش از ۳۴۰۰۰ مورد جدید در ایالات متحده در سال ۲۰۰۳ گزارش شد اما عفونت های بی شماری گزارش نشده باقی مانده که باعث تخمین نا درستی از شیوع واقعی بیماری می گردد. سیفیلیس به طور طبیعی مختص انسان است و در هیچ میزبان دیگری به طور طبیعی پیدا نشده است. ترپونما پالیدوم به شدت حساس می باشد و در برابر خشکی یا آنتی سپتیک ها توان زنده ماندن ندارد. معمولی ترین راه پخش بیماری از طریق تماس مستقیم جنسی می باشد. بیماری همچنین از طریق مادرزادی نیز به نوزاد منتقل می شود یا به وسیله انتقال خون آلوده نیز به دیگران منتقل می شود. سیفلیس زیاد مسری نیست. خطر اکتساب بیماری بعد از یک تماس جنسی[1] حدوداً ۳۰ ٪ تخمین زده می شود.

به هر حال سرایت بیماری بستگی به مرحلهٔ بیماری در شخص عفونی دارد. اسپیروکت ها، سطح پوست خشک نمی توانند زنده بمانند. بنابراین ترپونما پالیدوم در طول مراحل اولیه بیماری، وقتی که خیلی از ارگانیسم ها در پوست مرطوب یا زخم مخاط قرار دارند، منتقل می شود. در طول مراحل اولیه بیماری، بیمار باکتریمی نشان می دهد و اگر بیماری درمان نشود، باکتریمی می تواند برای مدت ۸ سال پابرجا بماند. انتقال مادرزادی از مادر به جنین در هر زمانی در طول این دوره می تواند رخ دهد. بعد از ۸ سال بیماری می تواند فعال بماند، اما باکترمی رخ نمی دهد.

پس از درمان ضد میکروبی مؤثر، شیوع سیفیلیس تأخیری به طور قابل ملاحظه کاهش می یابد. بایستی توجه شود وقتی زخم تناسلی فعال وجود دارد، بیمار در معرض خطر انتقال و اکتساب ویروس نقص ایمنی[2] انسانی است.

سندروم‌های بالینی (شکل۳-۱۷)

سیفیلیس اولیه

شانکر سیفیلیس اولیه در مکانی که اسپیروکت تلقیح می شود، گسترش پیدا می کند. این زخم ها با یک پاپول شروع می‌شود اما به یک زخم بدون درد با لبه برجسته تبدیل می شود.

در بیشتر بیماران لنفادنوپاتی بدون درد یک تا دو هفته بعد از ظهور شانکر به وجود می آید که به عنوان کانون موضعی برای تکثیر اسپیروکت ها عمل می نماید. اسپیروکت های فراوانی در شانکر وجود داشته که می توانند از طریق سیستم لنفاوی یا جریان خون در سراسر بدن بیمار منتشر شوند. بهبود خود بخودی زخم در طی دو ماه، حس کاذب بهبودی را در بیمار ایجاد می‌نماید.

سیفیلیس ثانویه

وجود بیماری منتشر نشانه ای از مرحله دوم سیفیلیس است. در این مرحله، بیماران بطو رمشخص سندرم شبه آنفلوانزا با گلودرد، سر درد، تب، میالژی (درد عضلانی)، بی اشتهایی، لنفادنوپاتی و راش در پوست و مخاط ها دارند. سندرم شبه آنفلوانزا و لنفادنوپاتی معمولاً در ابتدا ظاهر می‌شوند و چند روز بعد راش پوستی منتشر می شود. راش می‌تواند (ماکول، پاپول، پوستول) باشد، می تواند تمام سطح پوست را بپوشاند (شامل کف دست ها و کف پاها) و ممکن است در یک دوره چند هفته ای تا چند ماه به طور آهسته برطرف شوند. مثل شانکر سیفیلیس اولیه، راش در سیفیلیس ثانویه شدیداً عفونی است. راش و علائم به تدریج و به طور خود بخودی برطرف می شوند و بیمار وارد مرحله نهفته یا مرحله غیر فعال بالینی، از بیماری می‌شود.

سیفیلیس تأخیری

تعداد کمی از بیماران وارد مرحله سوم سیفیلیس می شوند. التهاب مزمن و منتشره، مشخصهٔ سیفلیس دوره سوم است که می‌تواند سبب تخریب کامل هر ارگان یا بافت شود آرتریت، کوری، زوال عقلی). زخم های گرانولوماتوز (گوم) ممکن است در

1. Single sexual contact
2.HIV

استخوان، پوست و دیگر بافت ها پیدا شود. نامگذاری سیفیلیس تأخیری بستگی به ارگانی دارد که به طور اولیه گرفتار می شود (برای مثال سیفلیس عصبی، سیفیلیس قلبی عروقی). شیوع بالای سیفیلیس عصبی علی رغم درمان کافی برای سیفیلیس اولیه در بیماران با نقص سیستم ایمنی اثبات شده است.

سیفیلیس مادرزادی

عفونت‌های رحمی می‌توانند به بیماری کشنده منجر شوند که می تواند باعث ایجاد عفونت های نهفته، اختلالات چند ارگانی یا مرگ جنین گردد. اغلب نوزادان عفونی در زمان تولد بدون تظاهرات بالینی بیمار هستند. اما ورم مخاط بینی دارند و به دنبال آن راش ماکولی و پاپولی ظاهر می شود که بتدریج پوسته پوسته می شوند. ضایعات استخوانی، دندانی، قلبی- عروقی، کوری و کری در نوزادان درمان نشده که در فاز اولیه بیماری زنده می مانند، معمولاً دیده می شود.

تشخیص آزمایشگاهی (جدول۳-۱۷)

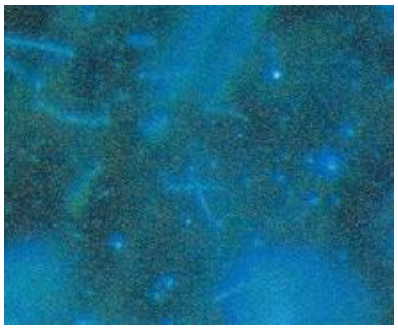
میکروسکوپی

تشخیص سیفیلیس اولیه، ثانویه یا مادرزادی به وسیله آزمایشات میکروسکوپی زمینه تاریک (دارک فیلد) از ترشحات زخم های پوستی به سرعت داده می‌شود (شکل ۴-۱۷). به هر حال این تست ها وقتی معتبر هستند که نمونه های بالینی حاوی اسپیروکت های فعال از نظر حرکت، به سرعت آزمایش شوند.

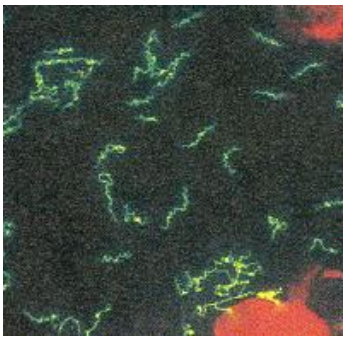
اسپیروکت ها در انتقال به آزمایشگاه زنده نمی مانند و ضایعات بافتی می توانند با اسپیروکت ها اشتباه شوند. نمونه های جمع شده از زخم های دهان و مقعد نبایستی آزمایش شوند زیرا اسپیروکت های غیر پاتوژن دهان می تواند نمونه را آلوده کنند. رایج ترین تست تشخیصی، تست آنتی بادی فلورسنت مستقیم می‌باشد. رنگ آمیزی بافتی از زخم های بافتی در نشان دادن این ارگانیسم ها ممکن است مفید باشد (شکل۵-۱۷). رنگ آمیزی نقره معمولی ترین رنگ آمیزی مورد استفاده می‌باشد. اسپیروکت غیر متحرک رنگ آمیزی می شود بنابراین نیاز به انجام سریع آزمایش نیست.

جدول۳-۱۷ آزمایش‌های تشخیصی برای سیفیلیس

آزمایش تشخیصی	روش یا آزمایش
میکروسکوپی	دارک فیلد(زمینه تاریک) رنگ آمیزی با آنتی بادی فلورسانس مستقیم
کشت	در دسترس نیست
سرولوژی	تست های غیر ترپونمایی آزمایش تحقیق بیماری مقاربتی (VDRL) رآژین پلاسمایی سریع (RPR) تست رآژین سرمی غیر حرارتی (USR) و تست سرم غیر حرارتی تولوئیدن قرمز (TRUST) تست های ترپونمایی جذب آنتی بادی فلورسانس ترپونمایی (FTA-ABS) تست آگلوتیناسیون ذره ای ترپونما پالیدوم (TP-PA) آنزیم ایمونواسی (EIA)



شکل۴-۱۷ : ترپونما پالیدوم در مطالعه میکروسکوپ دارک فیلد



شکل ۵-۱۷ : ترپونما پالیدوم در تست آنتی بادی فلورسنت مستقیم

کشت

نبایستی برای کشت ترپونما پالیدوم در شرایط آزمایشگاهی تلاش کرد زیرا این ارگانیسم در محیط های مصنوعی نمی تواند رشد کند.

سرولوژی

سیفیلیس در بیشتر بیماران بر پایه تست های سرولوژیکی تشخیص داده می شود. دو نوع تست، تست غیر اختصاصی (غیر ترپونمایی) و تست اختصاصی (ترپونمایی) مورد استفاده می‌باشد (جدول۴-۱۷).

تست های غیر ترپونمایی Ab های IgG و IgM (راژین آنتی بادی) تولید شده بر علیه لیپید آزاد شده از سلول های آسیب دیده در طول مرحله اولیه بیماری و بر روی سطح سلول ترپونما قرار گرفته را اندازه‌گیری می‌کنند. آنتی ژن مورد استفاده برای تست‌های غیر ترپونمایی **کار دیولیپین** است که از قلب گوساله مشتق شده است. دو تست که معمولی‌تر هستند VDRL[1] و RPR[2] می باشند. این دو تست، آنتی ژن کاردیولیپین موجود در سرم بیماران را به روش فلوکولاسیون اندازه‌گیری می‌کنند. دو تست به سرعت انجام می شوند اگر چه کمپلمان در سرم برای مدت ۳۰ دقیقه قبل از انجام VDRL بایستی غیر فعال شود. در بیماران مشکوک به سیفیلیس عصبی استفاده از VDRL برای CSF استفاده می‌شود.

تست های ترپونمایی، تست های آنتی بادی خاص هستند که برای تائید جواب های مثبت با VDRL و RPR استفاده می شوند. در ابتدای سیفیلیس، نتیجه آزمون های ترپونمایی قبل از نتیجه آزمون های غیر ترپونمایی مثبت می‌شود، همچنین در بعضی از بیمارانی که در مرحله سوم سیفیلیس هستند نتیجه آزمون های غیر ترپونمایی ممکن است منفی شود در حالیکه آزمون‌های ترپونمایی بصورت مثبت باقی می مانند. تست های معمول مورد استفاده FTA-ABS[3] و TP-PA[4] می‌باشند.

تست FTA-ABS تست آنتی بادی فلورسنت غیر مستقیم است. ترپونما پالیدوم روی لام به عنوان آنتی ژن قرار داده سپس روی آن سرم بیمار را ریخته، آنتی بادی‌های آنتی هیومن نشان دار شده با فلورسئین را به آن اضافه می کنند. تست TP-PA یک تست اگلوتیناسیون میکروتیتر است. اگر آنتی بادی وجود داشته باشد ذرات آگلوتینین دیده می‌شود. تست آنزیم ایمنواسی (EIAs) اخیراً استفاده می‌شود که حساسیت و اختصاصیت شبیه به FTA-ABS و TP-PA دارد.

تست غیر ترپونمایی در فاز اولیه سیفیلیس منفی است. نتایج سرولوژیکی تا سه ماه در همه بیماران مثبت می‌باشند. در بیماران درمان نشده با سیفیلیس ثانویه مثبت باقی می ماند. در بیماران با سیفیلیس درمان نشده آنتی بادی به کندی کاهش می یابد و

1- (Veneral Disease Research Laboratory)
2- (Rapid Plasma Reagin)
3- Fluorescent Treponemal Antibody- Absorption
4- Treponema Pallidum Particle Agglutination

نتایج سرولوژیکی در تقریباً ۲۵ تا ۳۰درصد از بیماران با سیفیلیس مرحله سوم منفی می باشد. اگر چه نتایج آزمون های ترپونمایی معمولاً در طول عمر بیماران مبتلا به سیفیلیس بصورت مثبت باقی می مانند اما نتیجه آزمون های منفی در بیماران مبتلا به ایدز غیر قابل اعتماد می باشد. درمان موفقیت آمیز از سیفیلیس اولیه یا ثانویه و به مقدار کمتر سیفیلیس دوره سوم منجر به کاهش مقدار تیتر در تست های VDRL و RPR می شود. بنابراین این تست ها می توانند برای بازبینی کارایی درمان مورد استفاده قرار گیرند.

جدول۴-۱۷: تست‌های سرولوژی حساس و اختصاصی برای سیفیلیس

تست	حساسیت (٪)				
	اولیه	ثانویه	تأخیری	نهایی	اختصاصیت(٪)
غیر ترپونمایی					
VDRL	۷۸(۷۴-۸۷)	۱۰۰	۹۵(۸۸-۱۰۰)	۷۱(۳۷-۹۴)	۹۸(۹۶-۹۹)
RPR	۸۶(۷۷-۱۰۰)	۱۰۰	۹۸(۹۵-۱۰۰)	۷۳	۹۸(۹۳-۹۹)
USR	۸۰(۷۲-۸۸)	۱۰۰	۹۵(۸۸-۱۰۰)		۹۹
TRUST	۸۵(۷۷-۸۵)	۱۰۰	۹۸(۹۵-۱۰۰)		۹۹(۹۸-۹۹)
ترپونمایی					
FTA-ABS	۸۴(۷۰-۱۰۰)	۱۰۰	۱۰۰	۹۶	۹۷(۹۴-۱۰۰)
TP-PA	۸۸(۸۶-۱۰۰)	۱۰۰	۱۰۰		۹۶(۹۵-۱۰۰)

تست های ترپونمایی نسبت به تست های VDRL و RPR کمتر تحت تأثیر درمان قرار می گیرند و تغییرات سرولوژیکی در کمتر از ۲۵٪ از بیمارانی که به طور موفق درمان شده اند در طول مرحله اولیه از بیماری مشاهده می شود. ویژگی تست های غیر اختصاصی حداقل ۹۸٪ می‌باشد. به هر حال واکنش مثبت کاذب موقتی در بیماران با بیماری تب دار حاد بعد از مصون کردن و در زنان حامله دیده می شود. مثبت کاذب بیشتر در بیماران اتوایمیون مزمن یا عفونت هایی که کبد را درگیر می کند یا سبب تخریب وسیع بافت می شوند دیده می شود. بیشترین واکنش های مثبت کاذب در بیماران با سطح ایمونو گلوبولین بالا و بیماری اتوایمیون مشاهده می شود (جدول۵-۱۷).

جدول۵-۱۷: شرایط مرتبط با نتایج مثبت کاذب سرولوژیک

تست های غیر ترپونمایی	تست های ترپونمایی
عفونت ویروسی	پیودرم
آرتریت روماتوئید	نئوپلازم پوستی
لوپوس اریتماتوز سیستمیک	آکنه و لگاریس
بیماری حاد یا مزمن	مایکوزیس
حاملگی	آرتریت روماتوئید
ایمونیزاسیون اخیر	پسوریازیس
معتاد تزریقی	لوپوس اریتماتوز سیستمیک
جذام	حاملگی
مالاریا	معتاد تزریقی
	هرپس ژینتال

بسیاری از واکنش های مثبت کاذب با آزمون وسترن بلات که به عنوان تست تأییدی بررسی می‌گردد.

نتایج تست سرولوژیکی مثبت در نوزادان مادران آلوده می تواند نشانه انتقال پاسیو آنتی بادی یا پاسخ ایمونولوژیک اختصاصی به عفونت باشد که به وسیله اندازه‌گیری تیتر آنتی بادی در سرم نوزاد در طول یک دوره ۶ ماهه تشخیص داده شود. تیترهای آنتی بادی در نوزادان غیر عفونی کاهش پیدا می کند به حدی که غیر قابل تشخیص است (تا سه ماه بعد از تولد) اما در نوزادانی که سیفیلیس دارند سطح آنتی بادی بالا باقی می‌ماند.

درمان، پیشگیری و کنترل

پنی سیلین داروی انتخابی برای درمان عفونت های ترپونما پالیدوم می باشد. بنزاتین پنی سیلین با اثر طولانی برای سیفیلیس دوره اولیه به کار می رود پنی سیلین G برای سیفیلیس تأخیری و مادرزادی توصیه می شود. تتراسیکلین و داکسی سیکلین برای بیمارانی که به پنی سیلین آلرژی دارند مورد استفاده می شود. فقط پنی سیلین می تواند برای درمان سیفیلیس عصبی مورد استفاده گردد. بنابراین بیماران آلرژیک به پنی سیلین بایستی زیر نظر باشند. این امر برای زنان باردار نیز صدق میکند و نبایستی با تتراسیکلین درمان شوند.

چون واکسن های محافظت کننده در دسترس نیست، سیفیلیس فقط از طریق تکنیک های سالم آمیزش و درمان شرکای جنسی بیمارانی که عفونت آنها اثبات شده است کنترل می شود.

ترپونماهای دیگر

سه بیماری ترپونمای غیر مقاربتی مهم: بژل، یاز و پینتا هستند. این بیماری ها در ابتدا در بچه های فقیر مشاهده شده‌اند.

ترپونما پالیدوم زیرگونه اندمیکوم مسئول بژل که **سیفیلیس اندمیک** نامیده می‌شود، می‌باشد. بیماری از شخصی به شخصی از طریق استفاده از وسایل غذاخوری آلوده پخش می‌شود.

زخم‌های دهانی اولیه به ندرت مشاهده می شود. اما زخم های ثانویه شامل پاپول‌های دهانی و لکه های مخاطی دیده می‌شود. گوم‌های پوستی، استخوانی و نازو فارنکس با تأخیر ظاهر می‌شوند. این بیماری در آفریقا، آسیا و استرالیا وجود دارد.

ترپونماپرتونئه عامل یاز است (بیماری گرانولوماتوز) در بیمارانی که زخم های پوستی در اوایل بیماری دارند (شکل ۶-۲۱) وسپس زخم های مخرب در پوست، غدد لنفاوی و استخوان‌ها دارند. این بیماری در نواحی گرمسیری، جنوب آفریقا، آفریقای مرکزی و جنوب شرق آسیا وجود دارد به وسیله تماس مستقیم با زخم‌های عفونی پوستی پخش می‌شود. ترپونما کاراتئوم مسئول **پینتا** می‌باشد.

شکل۶-۱۷: ویژگی های ندول های پاپیلوماتوزی یاز اولیه که بسیار منتشر و دردناک است. آنها حاوی اسپیروکت های متعددی هستند که به آسانی در میکروسکوپ زمینه تاریک مشاهده می شود.

پاپول‌های خارش دار کوچک روی سطح پوست بعد از دورهٔ کمون ۱ تا ۳ هفته ای گسترش پیدا می‌کند. این زخم ها بزرگ می‌شوند و اگر درمان صورت نگیرد، برای ماه ها تا سال ها باقی می‌مانند. ضایعات هیپوپیگمانته، منتشره و عود کننده می توانند سالها بعد ظاهر شده و باعث اسکار و بد شکلی گردند. پینتا در مرکز و جنوب آمریکا موجود است و همچنین به وسیله تماس مستقیم با زخم های عفونی پخش می‌شود. بژل، یاز و پینتا به وسیله تظاهرات بالینی مشخص در یک منطقه اندمیک تشخیص داده می شود. تشخیص یاز و پینتا با پیدا کردن اسپروکت ها در زخم های پوستی به وسیله میکروسکوپ زمینه تاریک تأیید می‌شود. اما این تست نمی‌تواند برای کشف اسپیروکت ها در بیماران با زخم‌های دهانی بژل استفاده شود. نتایج تست‌های سرولوژیک مورد استفاده برای سیفیلیس در این بیماران مثبت می باشد. پنی سیلین، تتراسیکلین و کلرامفنیکل جهت درمان این بیماری‌ها استفاده می‌شوند. این بیماری ها از طریق درمان افراد آلوده و جلوگیری از انتقال فرد به فرد کنترل می‌شوند.

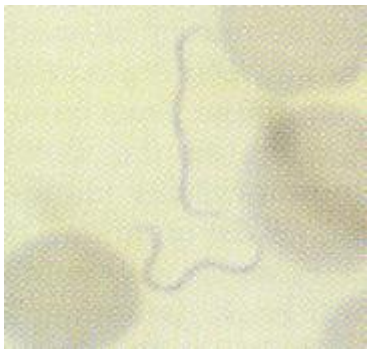
بورلیا

اعضا جنس بورلیا عامل دو بیماری مهم انسانی می‌باشند تب راجعه اپیدمیک و اندمیک. تب راجعه بیماری تب داری است که با عود تب و سپتی سمی (که توسط دوره های بدون تب جدا می‌شوند) مشخص می‌شود. دو فرم از بیماری تشخیص داده شده است. بورلیا رکورانتیس عامل **تب راجعه اپیدمیک یا شپشی** که از طریق شپش از شخصی به شخص دیگر منتقل می‌شود. عامل **تب راجعه اندمیک** بیش از ۱۵ گونه از بورلیا است که توسط کنه های نرم آلوده از جنس اورنیتودروس منتقل می‌شود. تاریخچه **بیماری لایم** از سال ۱۹۷۷ شروع شد، وقتی یک عده از بچه ها با آرتریت لایم مورد بررسی قرار گرفتند. پنج سال بعد بورگدوفر اسپیروکت مسئول این بیماری را کشف کرد. بیماری لایم بیماری کنه ای است با تظاهرات متغیر، شامل اختلالات پوستی، روماتیسمی، عصبی و سیستم قلبی عروقی می‌باشد. در ابتدا گمان می‌رفت که تمام موارد در بیماری لایم در اثر ارگانیسمی به نام بورلیا بورگدورفری می‌باشد. به هر حال مطالعات بعدی مشخص کرد که ۱۰ گونه بورلیا برای بیماری لایم در حیوانات و انسان‌ها نقش دارد. سه گونه (برای مثال بورگدورفری، گارینی، افضلی) سبب بیماری انسانی می‌شوند، بورگدورفری در ایالات متحده و اروپا پیدا شده و بورلیا گارینی و بورلیا افضلی در اروپا و ژاپن پیدا شده‌اند.

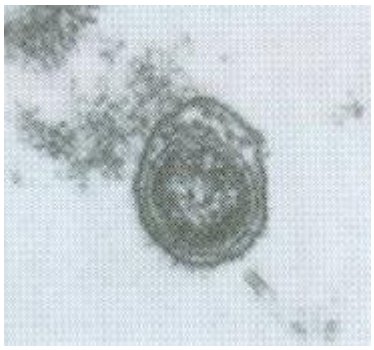
فیزیولوژی و ساختار

اعضای جنس بورلیا به طور ضعیف رنگ می گیرند، باسیل گرم منفی که شبیه دیگر اسپیروکت ها می باشند. آنها بزرگتر از دیگر اسپیروکت ها به نظر می رسند، با رنگ های آنیلینی خوب رنگ می گیرند (گیمسا یا رایت). به آسانی در اسمیرهای خون محیطی بیماران با تب راجعه (شکل۷-۱۷) (اما نه در بیماران مبتلا به بیماری لایم) مشاهده می شوند. بین استوانه پری پلاسمیک و پوسته خارجی ۲۰-۷ فلاژل قرار دارند که مسئول حرکت های چرخشی این ارگانیسم ها هستند (شکل۸-۱۷). بورلیاها میکروائروفیل هستند و نیازهای غذایی پیچیده‌ای دارند.

چون کشت معمولاً ناموفق است تشخیص بیماری بورلیا به وسیله میکروسکوپی (تب راجعه) یا سرولوژیکی (بیماری لایم) امکان‌پذیر است.



شکل۷-۱۷: ارگانیسم های بورلیا در خون فرد مبتلا به تب راجعه اندمیک مشاهده می‌شود (رنگ‌آمیزی گیمسا).



شکل۸-۱۷: میکروگراف الکترونی و برش عرضی از بورلیا بورگدورفری عامل بورلیوز لایمی، مرکز پروتوپلاسمیک باکتری توسط غشای سیتوپلاسمی و یک دیواره در بر گرفته شده است. پوشینه بیرونی یا غلاف این ساختار را در بر می‌گیرد بین مرکز پروتوپلاسمی و غلاف خارجی فلاژل (فیبرهای محوری) قرار دارند که در انتهای باکتری لنگر می اندازند.

پاتوژنز و ایمنی

بعد از این که یک شخص در معرض گزش بند پای آلوده قرار گرفت، بورلیا در جریان خون قرار گرفته و در بسیاری از ارگان ها پخش می شود. اعضای این جنس توکسین مشخصی را تولید نمی کنند و وقتی با پاسخ آنتی بادی اختصاصی مواجهه می‌شوند به سرعت حذف می شوند. دوره های تب و بدون تب در تب راجعه ناشی از تغییرات آنتی ژنیک بورلیا است. وقتی آنتی بادی IgM اختصاصی تشکیل شد، آگلوتیناسیون همراه با لیز با واسطه کمپلمان رخ داده و بورلیا به سرعت از جریان خون پاک می‌شوند.اما ارگانیسم هایی که در بافت‌های داخلی ساکن می‌شوند، می توانند پروتئین های غشاء خارجی اختصاصی سروتایپ را از طریق نوآرایی ژنی تغییر داده و از اینرو ارگانیسم های با ساختمان آنتی ژنی جدید ظاهر می شوند. بخشی از علائم بالینی تب راجعه مربوط به پاسخ‌های ایمنی که در هنگام آزاد شدن اندوتوکسین باکتری ایجاد می‌شود، می‌باشد. ارگانیسم های بورلیا بورگدورفری به مقدار کمی در پوست وجود دارند (هنگامی که اریتماهای مهاجر ایجاد می‌شود). این موضوع به وسیله کشت ارگانیسم از ضایعات پوستی یا تعیین اسید نوکلئیک باکتری به وسیله PCR نشان داده شده است. اسپیروکت ها را می توان بندرت از نمونه های بالینی در مراحل تأخیری بیماری جدا نمود. هنوز مشخص نشده است که آیا ارگانیسم های زنده سبب این تظاهرات دیررس بیماری می شوند یا این که این تظاهرات به علت واکنش متقاطع با آنتی ژن های بورلیا ایجاد می‌گردد. اگر چه پاسخ ایمنی به ارگانیسم در زمان ایجاد ضایعات پوستی تحلیل می رود اما آنتی بادی هایی که ماهها یا سال‌ها بعد ظاهر می‌شوند باعث پاکسازی بورلیاها از طریق کمپلمان می‌گردند.

اپیدمیولوژی

عامل اصلی تب راجعه اپیدمیک بورلیا رکورنتیس می‌باشد. ناقل آن شپش بدن انسان است و انسان تنها مخزن می‌باشد (شکل۹-۱۷). بعد از تغذیه شپش از فرد آلوده ارگانیسم ها پس از عبور از دیواره معده در همولنف شپش تکثیر می یابند. از نظر تئوری هر شپش می‌تواند یک انسان را آلوده کند.

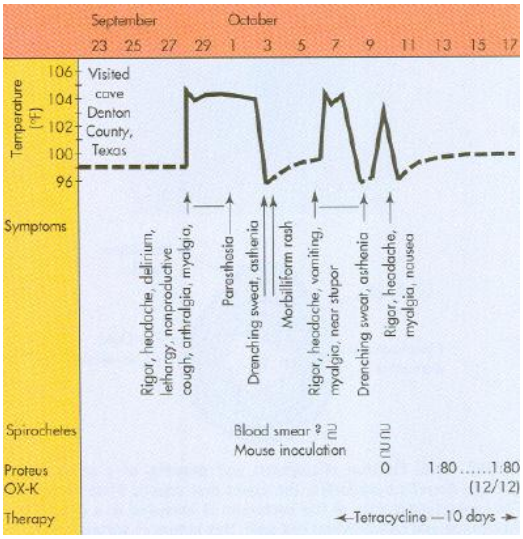
خصوصیات زیادی تب راجعه اپیدمیک را از تب راجعه اندمیک مشخص می کند. تب کنه زاد یا تب راجعه اندمیک بیماری زئونوز می‌باشد. جوندگان، پستانداران کوچک و کنه‌های نرم (گونه اورنیتودوروس) مخازن اصلی هستند و بسیاری از گونه های بورلیا عامل بیماری هستند. برخلاف عفونت‌های منتقله از راه شپش، بورلیاهای عامل بیماری اندمیک، عفونت منتشره در کنه‌ها ایجاد

می‌کند. اما این بند پایان می توانند زنده بمانند. مخزن اندمیک (کنه‌های آلوده) ماه ها عفونت را به وسیله انتقال از طریق تخمدان حفظ می‌نمایند.

به علاوه کنه ها می توانند در فواصل بین دوره های تغذیه ای برای ماه ها زنده بمانند. سابقه گزش کنه ممکن است مورد توجه قرا نگیرد زیرا کنه ها شبانه تغذیه می کنند و فقط برای چند دقیقه متصل باقی می مانند. گونه های آلوده عامل بیماری را از طریق بزاق و یا ترشحات اندام کوکسال(یک نوع اندام دعی در کنه های نرم) منتقل می نمایند. بیماری در سراسر جهان متناسب با توزیع کنه اونیتودوروس وجود دارد. بیماری لایم در ۶ قاره و حداقل 20 کشور وجود دارد.

Infection	Reservoir	Vector
Relapsing fever Epidemic (louse-borne)	Humans	Body louse
Relapsing fever Endemic (tick-borne)	Rodents, soft-shelled ticks	Soft-shelled tick
Lyme disease	Rodents, deer, domestic pets, hard-shelled ticks	Hard-shelled tick

شکل۹-۱۷: اپیدمیولوژی عفونت‌های بورلیا



شکل۱۰-۱۷: ارزیابی بالینی تب راجعه کنه‌ای در یک پسر ۱۴ ساله. در مرحله اول تب بروز می‌نماید که شدید می شود. مرحله بعدی با شدت و زمان کمتری صورت می‌گیرد. چنانچه واکنش غیر اختصاصی با آنتی ژن‌های Ox-K پروتئوس انجام شود غالباً شناسایی میسر می‌گردد. تشخیص اختصاصی براساس مشاهده بورلیاها در اسمیرهای خون محیطی است که تنها در دوره تب از لحاظ وجود ارگانیسم مثبت می‌شود.

بیماری بالینی

تب راجعه

تظاهرات بالینی تب راجعه شپشی و کنه ای اصولاً یکسان هستند، اگر چه یک اسکار خارش دار کوچک در محل گزش کنه به وجود می آورد. بعد از دوره کمون یک هفته ای، بیماری با لرزهای تکان دهنده، تب، درد عضلانی و سر درد شروع می‌شود. بزرگی طحال و کبد شایع است. این علائم متناسب با فاز باکتریمی بیماری است و بعد از ۳ تا ۷ روز وقتی بورلیا از خون پاک می شود حذف می‌گردد. باکتریمی و تب بعد از دوره یک هفته ای بدون تب می گردد. علائم بالینی معمولاً ملایم و آرام هستند

و در زمان کوتاه تری این دوره های بدون تب و تب دار تکرار می شود. یک عود یا یک برگشت از خصوصیات بیماری کنه‌ای است. البته تظاهرات و نتایج تب راجعه شپشی شدیدتر از بیماری کنه ای است، که ممکن است به وضعیت ضعیف سلامتی نسبت داده شود. مرگ و میر بیماری اندمیک کمتر از ۵٪ است اما می تواند به بیش از۴۰ ٪ در بیماری اپیدمیک برسد. مرگ و میر در اثر ایست قلبی، نکروز کبدی و خونریزی مغزی ایجاد می شود.

بیماری لایم

تشخیص بالینی بیماری لایم به علت تظاهرات گوناگون بیماری ناشی از بورلیا بورگدورفری و دیگر گونه های بورلیا و به علت فقدان تست های تشخیصی معتبر مشکل است. تشخیص بالینی و آزمایشگاهی بیماری لایم توسط مرکز کنترل و پیشگیری بیماری (CDC) در جدول ۶-۱۷ خلاصه شده است. در ذیل توصیف بیماری لایم در ایالات متحده آمریکا شرح داده می شود. وفور ضایعات پوستی و تظاهرات تأخیری این بیماری در سایر کشورها متفاوت است. بعد از دوره کمون ۳ تا ۳۰ روزه، یک یا چند زخم واضح در محل گزش کنه پیدا می شود. زخم **(اریتم مهاجر)** بصورت یک ماکول یا پاپول کوچک ظاهر می شوند و سپس در طی چند هفته بعد بزرگ می شوند و در نهایت یک منطقه وسیع از ۵ تا بیشتر از ۵۰ سانتیمتر را می پوشاند (شکل۱۱-۱۷). زخم ها با یک کنار قرمز صاف و مرکز روشن گسترش پیدا می کنند، به هر حال اریتما، وزیکول و نکروز مرکزی دیده می شود. اگر چه زخم های موقتی جدید ممکن است بعداً ظاهر شود. علایم و نشانه های دیگر از بیماری لایم شامل ناخوشی، خستگی شدید، سر درد، تب، لرز، دردهای عضلانی- اسکلتی و لنفادنوپاتی است.

این علائم به طور متوسط تا ۴ هفته باقی می مانند. انتشار خونی در افراد درمان نشده در عرض چند روز تا چند هفته پس از عفونت اولیه ایجاد می شود. این مرحله با علائم سیستمیک (مثل خستگی شدید، سر درد و تب و بیقراری) و درد مفاصل، درد عضلات، ضایعات پوستی اریتماتوس و اختلالات قلبی (انسداد قلب، میوپریکاردیت، نارسایی احتقانی قلبی) و علائم عصبی (مثل انسفالیت و مننژیت و فلج عضلات) دیده می‌شود. آرتریت باعث درگیری چند مفصل می شود. درگیری مزمن پوستی به صورت تغییر رنگ و تورم (Acrodermatitis Chronica Atrophicans, ACA) (شکل ۱۲-۱۷) در اروپا دیده شده است.

جدول ۶-۱۷ شرح بیماری لایم
شرح موارد بالینی
اریتم مهاجر (قطر بین ۵۰-۵ سانتی متر)
حداقل یک تظاهر تأخیری (یعنی درگیری ماهیچه اسکلتی، سیستم عصبی یا سیستم قلبی- عروقی) و اثبات آزمایشگاهی عفونت
معیارهای آزمایشگاهی تشخیصی
حداقل یکی از معیارهای زیر را داشته باشد:
جداسازی بورلیا بورگدوفری
اثبات سطح تشخیصی IgM یا IgG علیه اسپیروکت ها
افزایش قابل توجه تیتر آنتی بادی بین نمونه های سرمی دوره حاد و نقاهت بیماری

شکل۱۱-۱۷:راش اریتم مهاجر بر روی بیمار مبتلا به بورلیوز

شکل۱۲-۱۷: آکرودرماتیت مزمن آتروفیک.
ضایعات پوستی قرمز- آبی بیماری لایم

تشخیص آزمایشگاهی

میکروسکوپی

به خاطر اندازه نسبتاً بزرگ، بورلیا که موجب تب راجعه می شود در طول دوره تب در نمونه خون رنگ شده با گیمسا یا رایت مشاهده می شود. این حساس ترین روش برای تشخیص تب راجعه می باشد. اسمیرهای مثبت بورلیا در بیشتر از ۷۰ درصد بیماران گزارش شده است. حساسیت این تست با تلقیح خون بیمارعفونی به موش افزایش می یابد. آزمایش میکروسکوپی از خون یا بافت بیماران مبتلا به لایم پیشنهاد نمی شود زیرا بورلیا بورگدورفری به ندرت در نمونه های بالینی دیده می شود.

کشت

تعدادی از بورلیاها شامل رکورنتیس و هرمسی (عامل تب راجعه اندمیک در ایات متحده) می توانند روی محیط خاص رشد کنند. کشت ها به ندرت در آزمایشگاه های بالینی انجام می شود زیرا ارگانیسم رشد کندی روی این محیط ها دارد. کشت بورلیا بورگدورفری با موفقیت های کمی همراه بوده است، اگر چه جداسازی ارگانیسم با استفاده از محیط های اختصاصی بهبود یافته است. به هر حال حساسیت کشت برای همه نمونه ها کم است مگر کشت از زخم پوستی اولیه، بنابراین کشت به ندرت لازم است.

روش های مولکولی

روش های تکثیر اسیدنوکلئیک برای شناسایی بیمار لایم حساسیت کمتری نسبت به کشت دارند چرا که ارگانیسم های کمی در بافت و مایعات بدن بیمارمبتلا به لایم وجود دارد.

سرولوژی

تست های سرولوژی در تشخیص تب راجعه مفید نمی باشند چون بورلیا تغییرات آنتی ژنی دارند. بر عکس تست های سرولوژیکی تست تأییدی مهم برای بیماران مشکوک به بیماری لایم می باشند. بیشترین تست های رایج مورد استفاده آزمون **ایمونوفلورسنت (IFA) و الایزا (ELISA)** می‌باشند. الیزا ارجح تر است زیرا حساس تر و اختصاصی تر می‌باشد.

متأسفانه همه تست های سرولوژیک طی فاز اولیه حاد بیماری نسبتاً حساس نیستند. آنتی بادی های IgM ، ۲ تا ۴ هفته بعد از شروع اریتمای مهاجر در بیماران درمان نشده ظاهر می شود. بیشترین سطح آن ۶ تا ۸ هفته بعد از بیماری است و سپس پایین می آید تا به میزان طبیعی برسد (بعد از ۴ تا ۶ ماه).

سطح IgM ممکن است بالا باقی بماند (در بیماران با عفونت پایدار). آنتی بادی IgG دیرتر ظاهر می شود. بالاترین میزان آن بعد از ۴ تا ۶ هفته از بیماری است و در طی تظاهرات تأخیری بیماری ثابت باقی می ماند. بنابراین بیشتر بیماران با عوارض ثانویه از بیماری لایم آنتی بادی قابل شناسایی بر علیه بورلیا بورگدورفری را دارند. اگر چه سطح آنتی بادی ممکن است در بیماران درمان شده با آنتی بیوتیک از بین برود. تشخیص آنتی بادی در CSF ، دلیل قطعی بر بورلیوز عصبی می باشد.

اگر چه واکنش متقاطع معمول نیست، نتایج مثبت سرولوژیک بایستی با دقت تفسیر شود، به ویژه اگر تیترها پایین باشد (جدول ۷-۱۷). اکثر واکنش های مثبت کاذب در بیماران با سیفیلیس روی می دهد. این نتایج کاذب را می توان با انجام یک آزمون غیر ترپونمایی برای سیفیلیس برطرف نمود.

جدول۷-۱۷ باکتری ها و بیماری های مرتبط با واکنش متقاطع تست های سرولوژی برای بورلیوز لایم
ترپونما پالیدوم
اسپیروکت های دهانی
سایر گونه های بورلیا
آرتریت روماتوئید جوانان
آرتریت روماتوئید
لوپوس اریتماتوز سیستمیک
مونوکلئوز عفونی
اندوکاردیت باکتریایی تحت حاد

برای تأیید اختصاصی واکنش ELISA مثبت در مورد سیفیلیس، تست وسترن بلات انجام می شود. در فاز اولیه بیماری لایم آنتی بادی IgM در فاز اولیه بیماری بر علیه تعدادی از پروتئین های سطحی و در مرحله آخر بیماری آنتی بادی های IgG بر ضد طیف وسیعی از آنتی ژن های بورلیا ایجاد می شود.

درمان، پیشگیری و کنترل

تب راجعه به طور مؤثر با تتراسیکلین یا اریترومایسین می شود. تتراسیکلین داروی انتخابی است اما برای زنان باردار یا کودکان نبایستی استفاده شود. واکنش جاریش- هرکس هایمر (شوک شدید، لکوپنی، افزایش تب و کاهش فشار خون) می‌تواند در بیماران چند ساعت بعد از شروع درمان رخ دهد، پس بایستی به دقت کنترل شوند. این واکنش با کشتن سریع بورلیا و امکان آزاد شدن اندوتوکسین همراه است. تظاهرات اولیه بیماری لایم به طور مؤثر با داکسی سایکلین، آموکسی سیلین یا سفوروکسیم خوراکی کنترل می‌شوند.

درمان آنتی بیوتیکی احتمال و شدت عوارض تأخیری را کم می کند. علی رغم این مداخله، آرتریت ناشی از لایم و عوارض دیگر در تعداد کمی از بیماران رخ می دهد. سفتریاکسون، داکسی سیلین یا آموکسی سیلین برای درمان این تظاهرات استفاده می شود. بیماران با بیماری واضح عضلانی – اسکلتی و نورولوژیک نیاز به درمان طولانی مدت با پنی سیلین G یا سفتریاکسون به صورت وریدی دارند. عود نیاز به درمان دوباره دارد.
پیشگیری از بیماری بورلیا کنه ای شامل اجتناب از کنه ها و مخزن های طبیعی آنها، پوشیدن لباس های محافظ همچون شلوارهای بلند که به داخل جوراب تا شوند و به کارگیری اسپره های دورکننده بندپایان می باشند.. کنترل جونده ها هم در پیشگیری از تب راجعه اندمیک مهم می باشد. بیماری تب راجعه اپیدمیک از طریق استفاده از اسپره های شپش کُش و بهبود شرایط بهداشتی کنترل شده است. واکسن برای تب راجعه در دسترس نیست.

لپتوسپیرا

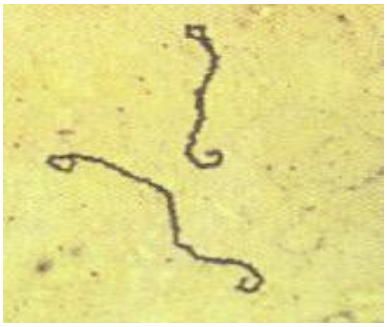
طبقه بندی جنس لپتوسپیرا دشوار است. این جنس بر اساس خصوصیات فنوتیپی، ارتباط سرولوژیک و پاتوژنیسیته گروه بندی شده است. سوش های پاتوژن در گونه لپتوسپیرا اینتروگانس قرار می گیرند. سوش های غیر پاتوژن در گونه لپتوسپیرابیفلکسا قرار دارند. هر کدام از این دو گونه دارای چندین زیر گونه هستند. برای رفع هر گونه سردرگمی لپتوسپیراها به لپتوسپیرای پاتوژن (برای انسان) و غیر پاتوژن بدون اشاره به گونه یا زیرگونه معرفی می‌شوند.

فیزیولوژی و ساختار

لپتوسپیرا باسیل حلقه ای نازک است که یک قلاب در یک یا دو انتهای آن قرار دارد (شکل۱۳–۱۷). حرکت به وسیله دو فلاژل پری پلاسمیک است که در طول باکتری گسترده شده و در انتهای باکتری لنگر انداخته‌اند.
لپتوسپیرا هوازی اجباری است و در ۲۸ تا ۳۸ درجه سانتی گراد در محیط های غنی شده با ویتامین‌ها (مثل B_{12} و B_2) و اسید چرب با زنجیر بلند و نمک‌های آمونیوم رشد می‌کند. این ارگانیسم می تواند از نمونه‌های جمع آوری شده از فرد آلوده کشت داده شود.

پاتوژنز و ایمنی

لپتوسپیرا می تواند سبب عفونت های بالینی زیر شود: بیماری تب دار ملایم شبیه آنفلوانزا، یا بیماری سیستمیک شدید (**بیماری ویل**) با صدمه به کبد و کلیه، واسکولیت وسیع، میوکاردیت و مرگ. شدت بیماری تحت تأثیر تعداد ارگانیسم های عفونی کننده، سیستم ایمنی میزبان و ویرولانس سوش های بیماری زا قرار می گیرد. چون لپتوسپیراها باریک و خیلی متحرک اند آنها می توانند در غشاهای موکوسی یا پوست از طریق برش های کوچک نفوذ کنند. سپس در جریان خون پخش شده و از این طریق به داخل همه بافت ها از جمله سیستم عصبی مرکزی می روند. لپتوسپیرا اینتروگانس به سرعت تکثیر پیدا می کند و به اندوتلیوم عروق خونی کوچک صدمه می رساند، در نتیجه تظاهرات بالینی زیادی از بیماری (مثل مننژیت، نقص عملکرد کلیه و کبد و هموراژی) دیده می شود. در مراحل اولیه بیماری ارگانیسم ها در خون و مایع مغزی نخاعی پیدا می شوند و در مراحل بعدی در ادرار نیز دیده می شود.
حذف لپتوسپیرا زمانی رخ می دهد که ایمنی هومورال توسعه پیدا می کند. اما برخی از تظاهرات بالینی ممکن است اثری از واکنش های ایمونولوژیکی بر علیه این ارگانیسم ها باشد. برای مثال مننژیت بعد از این که ارگانیسم ها از CSF حذف شدند، ایجاد می شود و ایمیون کمپلکس ها در ضایعات کلیه تشخیص داده شوند.



شکل۱۳-۱۷:رنگ آمیزی نقره از لپتوسپیرای رشد یافته در کشت.
به دو انتهای آن توجه کنید.

اپیدمیولوژی

لپتوسپیروزیس در سراسر دنیا منتشر می باشد. به هر حال شیوع بیماری مهم در نظر گرفته نمی‌شود چون بیشتر عفونت‌ها آرام و ملایم، مانند سندرم ویروسی و مننژیت آسپتیک ویروسی می‌باشد. لپتوسپیرا دو نوع میزبان را آلوده می کند میزبان مخزن و میزبان تصادفی. عفونت های اندمیک و مزمن در میزبان مخزن دیده می‌شوند (که به عنوان مخزن دائمی برای بقاء باکتری بکار می‌روند). گونه‌ها و سروارهای متفاوت در ارتباط با میزبان اصلی (در بررسی های اپیدمیولوژیک اهمیت دارد) است.
مخزن شایع آن جوندگان و سایر پستانداران کوچک هستند. لپتوسپیرا معمولاً سبب عفونت های بدون علامت در میزبان مخزن می شود، چرا که اسپیروکت ها در لوله های کلیوی کلونیزه و به مقدار زیاد در ادرار ریخته می شوند. نهرها، رودخانه ها، آب های راکد، خاک مرطوب می تواند با ادرار حیوانات عفونی، آلوده شود و همچون منبع عفونت انسانی در نظر گرفته شود. ارگانیسم ها برای مدت طولانی ۶ هفته ای در این مکان ها زنده باقی می مانند. آب آلوده یا تماس مستقیم با حیوان آلوده می تواند به عنوان منبع عفونت در **میزبان تصادفی** (سگ، حیوانات مزارع و انسان) بکار رود.
بیشتر عفونت های انسانی به خاطر قرار گرفتن در معرض آب آلوده در مناطق تفریحی یا حیوانات عفونی (کشاورزان، کارگران، کشتارگاه ها، دامپزشکان) است. بیشتر عفونت های انسانی در طول ماه های گرم سال هنگامی که به تفریح گاه ها می روند رخ می دهد. انتقال شخص به شخص به طور مستند پیدا نشده است. در نتیجه انسان نمی تواند ناقل مزمن باشد.

بیماری های بالینی

بیشتر عفونت های انسانی با لپتوسپیرا به طور بالینی پنهان هستند و فقط از طریق نشان دادن آنتی بادی های ویژه تشخیص داده می شوند. عفونت های علامت دار بعد از ۱ تا ۲ هفته دوره کمون و در دو فاز ایجاد می شوند. فاز اولیه مشابه بیماری آنفلوانزا با تب و میالژی (درد عضلانی) می‌باشد. در طول این فاز بیمار باکتریمی با لپتوسپیرا را نشان می دهد و ارگانیسم ها را می توان از CSF مکرراً جدا نمود. با این وجود علائم مننژیت وجود ندارند.
تب و میالژی ممکن است بعد از یک هفته کاهش یابد یا بیمار به سمت فاز دوم پیشرفت کند که علائم به صورت سر درد، میالژی، لرز ، درد شکمی و کونژنکتیویت منتشر (یعنی قرمز شدن چشم) است. بیماری شدید می تواند به سمت کلاپس عروق، هموراژی، اختلال کبدی و کلیوی پیشرفت کند. لپتوسپیروزیس می تواند سیستم اعصاب مرکزی را درگیر کند و با مننژیت آسپتیک ویروسی اشتباه شود.

کشت CSF در این مرحله منفی است. در مقابل، فرم یرقانی، فرم شدیدی است (تقریباً ۱۰% از کل عفونت های علامت دار است) و میزان مرگ و میر ۱۰ تا ۱۵ درصد است. هپاتیت همراه با زردی (یرقان یا بیماری ویل) در بیماران مبتلا به لپتوسپیروزیس شدید دیده می شود. نکروز کبد دیده نشده و بیماران نجات یافته از آسیب کبدی دائم رنج نمی برند. بیشتر بیماران عملکرد کامل کلیه را به دست می آورند. لپتوسپیروز مادرزادی با هجوم ناگهانی سر درد، تب، میالژی و راش منتشر مشخص می شود.

تشخیص آزمایشگاهی

میکروسکوپی

لپتوسپیراها نازک هستند و با میکروسکوپ نوری معمولی دیده نمی شوند. رنگ آمیزی گرم و رنگ آمیزی نقره هیچ یک قابل اطمینان برای شناسایی لپتوسپیرا نیستند. میکروسکوپ زمینه تاریک نسبتاً غیر حساس است و نتایج غیر اختصاصی به همراه دارد. لپتوسپیرا را می توان در نمونه های خون در ابتدای بیماری دید. فلوروسئین آنتی بادی برای رنگ آمیزی لپتوسپیرا استفاده می شود، اما این روش در اکثر آزمایشگاه های بالینی در دسترس نیست.

کشت

لپتوسپیرا می تواند روی محیط های کشت اختصاصی (فلچر، EMJH یا توئین 80 – آلبومین) به آهستگی رشد کند (زمان تقسیم باکتری از ۶ تا ۱۶ ساعت در دمای ۲۸ تا ۳۰ درجه برای مدت طولانی یعنی۴ ماه). به هر حال بیشتر کشت ها در طول دو هفته مثبت می شوند.

لپتوسپیرا اینتروگانس در خون یا CSF در طول ۱۰ روز از آغاز عفونت ظاهر شده و در ادرار بعد از یک هفته برای مدت طولانی حدود ۳ ماه باقی می ماند. چون غلظت این ارگانیسم ها در خون CSF و ادرار ممکن است پایین باشد اگر به لپتوسپیرا مشکوک هستیم، بایستی چندین نمونه گرفته شود. به علاوه بازدارنده های موجود در خون و ادرار ممکن است مانع رشد لپتوسپیرا شوند و یا رشد آن را به تأخیر اندازد.
یک یا دو قطره خون را روی محیط کشت تلقیح کرده و باکتری را کشت می دهند. نمونه ادرار را سانتریفوژ کرده و چند قطره از رسوب آن روی محیط کشت تلقیح کرد و رشد باکتری در محیط کشت با میکروسکوپ دارک فیلد بررسی می شود.

پروب‌های اسید نوکلئیک

استفاده از پروب های اسیدنوکلئیک در اولین هفته بیماری برای تشخیص لپتوسپیرا موفقیت محدودی داشته است.استفاده از تکنیک تکثیر اسیدنوکلئیک (برای مثال PCR) حساس‌تر از روش کشت است. متأسفانه سیستم تشخیص مولکولی به طور معمول در دسترس نمی باشد.

سرولوژی

چون کشت لپتوسپیرا به محیط های اختصاصی نیاز دارد و دوره کمون طولانی است، در بیشتر آزمایشگاه ها از تست های سرولوژیکی استفاده می شود. روش مرجع برای همه تست های سرولوژیکی تست آگلوتیناسیون میکروسکوپی (MAT) می‌باشد. این تست توانایی سرم بیمار را برای آگلوتیناسیون با لپتوسپیرای زنده را اندازه گیری می کند. از آنجایی که این آزمون جهت سروتیپ های اختصاصی لپتوسپیرا طراحی گردیده است، باید از کل مجموعه آنتی ژن های لپتوسپیرایی استفاده گردد. آگلوتینین در خون بیماران درمان نشده در طول هفته دوم بیماری ظاهر می شوند، اگر چه این پاسخ ممکن است برای مدت طولانی حدود چند ماه به تأخیر بیافتد. بیماران عفونی حداقل تیتر ۱:۲۰۰ دارند و یا ممکن است به ۱:۲۵۰۰۰ و حتی بیشتر هم برسد. بیمارانی که با آنتی بیوتیک درمان می شوند ممکن است تولید آنتی بادی با تیتر پایین داشته یا تیترها قابل شناسایی نداشته باشند. آنتی بادی های آگلوتینه کننده برای چندین سال بعد از بیماری حاد قابل تشخیص هستند.

از اینرو حضور آنها ممکن است نشان دهنده پاسخ آنتی بادی در یک بیمار درمان شده با بیماری حاد بوده باشد و یا اینکه ناشی از آنتی بادی های بر جا مانده در یک شخص با یک عفونت لپتوسپیرای تشخیص داده نشده قبلی باشد. چون تست آگلوتینین میکروسکوپی نیاز به ارگانیسم زنده دارد فقط در آزمایشگاه رفرانس انجام می شود. تست های جایگزین شامل هماگلوتیناسیون غیر مستقیم، آگلوتیناسیون اسلایدی و الایزا می باشد که حساسیت و اختصاصیت کمتری دارند. این تست ها برای غربال گری بیماران است، اما واکنش مثبت باید با MAT و یا ترجیحاً کشت تأیید شود. واکنش های سرولوژیکی متقاطع با سایر عفونت های اسپیروکتالی (یعنی سیفیلیس، تب راجعه، بیماری لایم ولژیونلوز)دیده می شود.

درمان، پیشگیری و کنترل

لپتوسپروزیس معمولاً کشنده نیست، مخصوصاً در هنگامی که زردی وجود ندارد. بیماران باید با پنی سیلین و داکسی سایکلین داخل وریدی درمان شوند. داکسی سایکلین(نه پنی سیلین)می تواند برای جلوگیری از بیماری در افرادی که در معرض حیوانات و آب آلوده به ادرار بودند استفاده شود. ریشه کنی لپتوسپیرا مشکل است چون بیماری در حیوانات وحشی و اهلی پخش می باشد. به هر حال واکسیناسیون دام ها و حیوانات دست آموز در کاهش شیوع بیماری در این جمعیت ها و متعاقب آنها انسان ها موفقیت آمیز بوده است. کنترل جونده ها در حذف لپتوسپیراها در کشورها مؤثر بوده است.

خلاصه:

خلاصه‌ی ترپونما
فیزیولوژی و ساختار اسپیروکت نازک و مارپیچی با رنگ آمیزی گرم یا گیمسا مشاهده نمی‌شود ولی با میکروسکوپ زمینه تاریک قابل رؤیت است. فقط بر روی سلول‌های کشت انتخابی رشد می‌کند. **فاکتورهای ویرولانس** پروتئین های غشای خارجی موجب افزایش اتصال به سلول های میزبان می شوند. هیالورونیداز ممکن است موجب تسهیل انفیلتراسیون دور عروقی شود. پوشش فیبرونکتین محافظتی علیه فاگوسیتوز محسوب می‌شود. تخریب بافتی عمدتاً منجر به پاسخ ایمنی میزبان علیه عفونت می‌شود. **اپیدمیولوژی** انسان تنها مخزن طبیعی بیماری است. سیفیلیس مقاربتی از طریق تماس جنسی یا مادرزادی منتقل می شود. بیماران در معرض خطر شامل بالغین فعال از نظر جنسی و کودکان متولد از مادران دارای بیماری فعال می باشد. سایر عفونت های ترپونما از طریق تماس غشاهای مخاطی با ضایعات عفونی منتقل می شود. بیماران در معرض خطر کودکان یا بالغین در معرض تماس با ضایعات عفونی هستند. سیفیلیس مادرزادی نادر است. سیفیلیس مقاربتی در سراسر جهان شایع است. سیفیلیس اندمیک (بژل) در نواحی بیابانی و معتدل آفریقای شمالی خاورمیانه و استرالیای شمالی روی می دهد. یاز در نواحی گرمسیری یا بیابانی آفریقا، آمریکای جنوبی و اندونزی روی می دهد. پینتا در نواحی گرمسیری آمریکای مرکزی و جنوبی مشاهده می شود. هیچ رویداد فصلی خاصی ندارد. **بیماری ها**

سیفیلیس مقاربتی (ترپونما پالیدوم زیرگونه پالیدوم)
سیفیلیس اندمیک یا بژل (ترپونما پالیدوم زیرگونه اندومیکوم)
یاز (ترپونما پالیدوم زیرگونه پرتنوئه)
پینتا (ترپونما کاراتئوم)

تشخیص

میکروسکوپی (زمینه تاریک یا DFA) و سرولوژی (مراجعه به جدول۳-۱۷)

درمان، کنترل و پیشگیری

پنی سیلین داروی انتخابی است و چنان چه بیمار به پنی سیلین حساس باشد از تتراسایکلین یا داکسی سایکلین استفاده می شود.
باید آموزش صحیح جنسی داده شود و شرکای جنسی فرد آلوده درمان شود.
سیفیلیس اندمیک، یاز و پینتا را از طریق بالا بردن معیارهای بهداشت عمومی (درمان و آموزش) می توان کمتر کرد. با این وجود تلاش های مستمر لازم است.

خلاصه‌ی عفونت‌های بورلیا

فیزیولوژی و ساختار

هنگامی که اسپیروکت ها با رنگ های آنیلین رنگ آمیزی شوند (مانند گیمسا و رایت) قابل رؤیت هستند، می توانند در محیط کشت رشد نماید، باکتری ها میکروآئروفیل بوده و دارای نیازمندی های غذایی پیچیده می باشند.

فاکتورهای ویرولانس

عامل بورلیای تب راجعه قادر به تغییر آنتی ژنی و فرار از پالایش ایمنی است.
دوره های تب و بدون تب از تغییرات آنتی ژنی ناشی می شود.
فعالیت ایمنی علیه عامل بیماری لایم ممکن است مسئول علائم بیماری بالینی باشد.

اپیدمیولوژی

تب راجعه اپیدمیک: انتقال غیرمستقیم از فردی به فرد دیگر، مخزن انسان، ناقل شپش بدن انسان
تب راجعه اندمیک: انتقال از جوندگان به انسان، مخزن: جوندگان، پستانداران کوچک، کنه های نرم، ناقل: کنه های نرم
افراد در معرض خطر تب راجعه اپیدمیک شامل افرادی که در معرض شپش های آلوده هستند.
(بیماری اپیدمی) در شرایط پر جمعیت و غیر بهداشتی و افراد در معرض کنه ها (بیماری اندمیک) در نواحی روستایی هستند.
تب راجعه اپیدمیک انتشار جهانی دارد.
بیماری لایم: انتقال از طریق گزش کنه های سخت آلوده از جوندگان به انسان
مخزن: جوندگان، گوزن، کنه سخت
ناقل: گونه های مختلف ایگزودس پرسولاکتوس در شرق اروپا و آسیا
افراد در معرض خطر برای بیماری لایم شامل آنهایی است که در معرض کنه در نواحی اندمیک قرار دارند.
بیماری لایم دارای انتشار جهانی است.
رویداد فصلی در ارتباط با الگوهای تغذیه ای ناقلین است. اکثر موارد بیماری لایم در ایالات متحده در اواخر بهار و اوایل تابستان روی می‌دهد (الگوی تغذیه مرحله نیمف از کنه).

بیماری ها

تب راجعه اپیدمیک (عامل اتیولوژی بورلیا رکورنتیس)
تب راجعه اندمیک (بسیاری از گونه های بورلیا)
بیماری لایم عامل آن بورلیا بورگدورفری است که در ایالات متحده و اروپا مشاهده می شود.
بورلیاگارینی و بورلیا افضلی در آسیا و اروپا عامل لایم هستند.

درمان، کنترل و پیشگیری

برای تب راجعه، درمان با استفاده از تتراسایکلین یا اریترومایسین صورت می گیرد.
برای بیماری لایم، در مراحل اولیه درمان با استفاده از آموکسی سیلین، تتراسایکلین، سفوروکسیم و مراحل تأخیری با استفاده از پنی سیلین یا سفتریاکسون داخل وریدی صورت می گیرد.
تماس با بندپا ناقل باید کمتر انجام شود که با استفاده از کنه کش ها و پوشیدن لباس های محافظ امکان پذیراست.

خلاصه‌ی لپتوسپیرا

فیزیولوژی و ساختار

تاکسونومی پیچیده با بسیاری از گونه ها و زیرگونه

اسپیروکت های نازک و مارپیچی. یک یا هر دو انتها قلابی شکل. هوازی اجباری، رشد آرام در کشت

فاکتورهای ویرولانس

تهاجم مستقیم و تکثیر در بافت ها

گلومرولونفریت ایمیون کمپلکس

اپیدمیولوژی

در ایالات متحده مخزن: جوندگان (به ویژه موش فاضلاب)، سگ ها، حیوانات مزرعه و حیوانات وحشی

انسان: میزبان تصادفی نهایی

ارگانیزم می تواند از طریق شکاف های کوچک اپیدرم وارد پوست شود.

افراد از طریق آب های آلوده به ادرار حیوانات بیمار یا دستکاری بافت های این حیوانات با لپتوسپیرا آلوده می شوند.

افراد در معرض خطر آنهایی هستند که در معرض رودها، رودخانه ها و آب های ساکن آلوده در نواحی پر جمعیت قرار دارند. افرادی که در تماس با حیوانات آلوده هستند مانند کشاورزان، دست اندرکاران تهیه وتوزیع گوشت و دامپزشکان نیز در معرض خطر قرار دارند.

عفونت در ایالات متحده نادر است اما در سراسر جهان شیوع دارد.

بیماری در طی ماه های گرم سال بیشتر شایع است.

بیماری ها

سندرم شبه سرماخوردگی، ملایم

لپتوسپیروز سیستمیک با مننژیت آسپتیک

بیماری ویل همراه با کلاپس عروقی، ترومبوسایتوپنی، هموراژی، هپاتیت و اختلال در عملکرد کلیه.

تشخیص

میکروسکوپی مفید نیست، کشت خون یا CSF در ۷ تا ۱۰ روز اول بیماری مفید است. تست سرولوژی MAT نسبتاً حساس و ویژگی دارد اما قابل دسترس نیست. تست ELISA مفید است و برای غربالگری بیماران استفاده می شود.

درمان، کنترل و پیشگیری

درمان عفونت ها، پنی سیلین یا داکسی سیلین

داکسی سیلین (نه پنی سیلین) برای پروفیلاکسی استفاده می شود.

گله دام ها و حیوانات اهلی دست آموز، باید واکسینه شوند.

جوندگان باید تحت کنترل قرار گیرند.

فصل هجدهم
ریکتزیا و اورینتیا، ارلیشیا، آناپلاسما و کوکسیلا

اهداف فصل

دانشجویان با مطالعه این فصل قادر خواهند بود:

- در مورد خصوصیات ساختاری و کشت ریکتزیا و اورینتیا، ارلیشیا، آناپلاسما و کوکسیلا توضیح دهند.
- اعضای جنسهای ریکتزیا و اورینتیا، ارلیشیا، آناپلاسما و کوکسیلا را نام ببرند.
- عوامل بیماریزایی ریکتزیا و اورینتیا، ارلیشیا، آناپلاسما و کوکسیلا را شرح دهند.
- پاتوژنز و بیماریهای ناشی از ریکتزیا و اورینتیا، ارلیشیا، آناپلاسما و کوکسیلا را شرح دهند.
- روشهای تشخیص، درمان و پیشگیری عفونتهای ریکتزیا و اورینتیا، ارلیشیا، آناپلاسما و کوکسیلا را توضیح دهند.

ریکتزیا و اورینتیا

ریکتزیا، اورینتیا، ارلیشیا و کوکسیلا باسیل های گرم منفی، هوازی، انگل داخل سلولی اجباری می باشند. به همین دلیل اینها را در یک خانواده تقسیم بندی نموده اند. پس از گذشت مدتی تجزیه و آنالیز DNA نشان داد که این تقسیم بندی خیلی صحیح نبوده است. به همین دلیل در این بخش هر کدام از آنها جداگانه بررسی می شوند: ریکتزیا به دو جنس (ریکتزیا و اورینتیا) و ارلیشیا به دو جنس (ارلیشیا و آناپلاسما) تقسیم می‌شوند.

به دلایلی در ابتدا تصور می شد که منشاء باکتری های خانواده ریکتزیاسیه ویروس ها هستند. از جمله آن دلایل به اندازه کوچک ارگانیسم‌ها، رنگ پذیری خیلی کم و سخت با رنگ گرم و رشد داخل سلولی در سلول های یوکاریوتیک اشاره شده است. از طرفی بنا به دلایل زیر آنها را جزء باکتری ها تقسیم بندی می نمایند: (۱) شباهت ساختمانی به باسیل های گرم منفی (۲) وجود DNA و RNA و همچنین وجود ریبوزوم جهت سنتز پروتئین های موردنیاز و وجود آنزیم های چرخه کربس، (۳) تکثیر به صورت تقسیم دوتایی و (۴) ممانعت از رشد آنها توسط آنتی بیوتیک ها (تتراسایکلین- کلرامفنیکل). گونه های پاتوژن ریکتزیا و اورینتیا در حیوانات و مخزن بند پا (مانند کک- مایت، شپش و کنه) منتقل می شوند. انسان میزبان اتفاقی است. گونه های ریکتزیا به دو گروه تقسیم می‌شوند: گروه تیفوسی و گروه تب خالدار. اغلب گونه‌های بیماری‌زا برای انسان در جدول ۱-۱۸ و شکل ۱-۱۸خلاصه شده اند.

اغلب گونه های ریکتزیا در میزبان بندپا نگهداری و به نسل های بعدی منتقل می شوند. استثناء در این گروه ریکتزیا پرووازکی است که میزبان خود را که شپش انسان است می کشد. انتشار بیماری های ناشی از ریکتزیاها بر اساس ناقل/میزبان بندپا تعیین می گردد. اکثر عفونتهای دارای ناقل کنه ای (مانند تب های دانه دار) پراکندگی جغرافیایی محدودی دارند، در حالی که عفونت های ریکتزیایی مرتبط با سایر ناقل ها مثل شپش (ریکتزیا پرووازکی)، کک (ریکتزیا تیفی) و مایت (ریکتزیا آکاری، اورینتیا تسوتسوگاموشی) انتشار جهانی دارند.

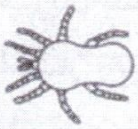
فیزیولوژی و ساختار

ریکتزیا و اورینتیا دارای ساختمانی مشابه با باسیل های گرم منفی می‌باشند. دارای یک لایه پپتیدوگلیکان و لیپوپلی ساکارید (LPS) هستند. لایه پپتیدوگلیکان یک لایه کوچک بوده و ضمناً لیپوپلی ساکارید دیواره دارای فعالیت اندوتوکسینی ضعیفی است. اورینتیا فاقد لایه پپتیدوگلیکان و لیپوپلی ساکارید است. باکتری ها فاقد تاژک بوده و اطراف باکتری توسط یک لایه لزج و چسبنده ضعیفی احاطه شده است. برای مشاهده و تشخیص آنها از

رنگ‌آمیزی گیمسا یا گیمنز استفاده می‌شود (شکل ۲-۱۸). چرا که اینها رنگ گرم را به سختی به خود می‌گیرند. ریکتزیا و اورینتیا به صورت انگل اجباری داخل سلولی هستند.

جدول ۱-۱۸: توزیع ریکتزیا، اورینتیا و کوکسیلاهای مرتبط با بیماری انسانی

ارگانیزم	بیماری انسانی	توزیع
گروه تب دانه دار		
ریکتزیا ریکتزی R.rickettsii	تب دانه‌دار کوههای راکی	نیمکره غربی
ریکتزیا آکاری R.akari	آبله ریکتزیایی	سراسر دنیا
ریکتزیا کونوری R.conorii	تب دانه‌دار مدیترانه‌ای	کشورهای مدیترانه‌ای، آفریقا، هند، آسیای جنوب غربی
ریکتزیا آفریکائه R.africae	تب گزش کنه آفریقایی	آفریقای شرقی و جنوبی
ریکتزیا سیبریکا R.sibrica	تیفوس کنه سیبری	سیبری، مانگولیا، چین شمالی
ریکتزیا ژاپونیکا R.japonica	تب دانه دار ژاپنی	ژاپن
ریکتزیا استرالیس R.australis	تیفوس کنه استرالیایی	استرالیا
گروه تیفوس		
ریکتزیا پرووازکی R.prowazekii	تیفوس اپیدمیک تیفوس راجعه تیفوس اسپورادیک	سراسر دنیا سراسر دنیا ایالات متحده
ریکتزیا تایفی R.typhi	تیفوس موشی (اندمیک)	سراسر دنیا
گروه تیفوس بوته زار اورینتیا تسوتسوگاموشی O.tsutsugamushi	تیفوس بوته‌زار	آسیا، جزایر اقیانوس آرام

Disease	Organism	Vector	Reservoir
Rocky Mountain spotted fever	*R. rickettsii*	Tick-borne	Ticks, wild rodents
Rickettsialpox	*R. akari*	Mite-borne 	Mites, wild rodents
Scrub typhus	*O. tsutsugamushi*		Mites (chiggers), wild rodents
Epidemic typhus	*R. prowazekii*	Louse-borne	Humans, squirrel fleas, flying squirrels
Murine endemic typhus	*R. typhi*	Flea-borne	Wild rodents

شکل ۱-۱۸: اپیدمیولوژی عفونت‌های ریکتزیا و اورنیتیا

شکل ۲-۱۸: رنگ‌آمیزی گیمنز از کشت بافت سلول‌های آلوده به تب‌های دانه‌دار گروه ریکتزیا

ریکتزیا و اورینتیا سلول های اندوتلیال را تحریک کرده تا مانند یک فاگوسیت جهت در برگرفتن این ارگانیسم داخل فاگوزوم و درون سازی آن عمل می کند. اگر باکتری فوراً خود را از فاگوزوم خارج نکند به علت فعالیت های آنزیماتیک متلاشی می شود. ولی به علت داشتن فسفولیپاز A قادر به لیز دیواره فاگوزوم و تکثیر آزاد در سیتوپلاسم است. لازم به ذکر است که تقسیم دوتایی به آهستگی و در مدت زمان ۹ تا ۱۲ ساعت صورت می‌گیرد. اورینتیا و گروه تب های خالدار ریکتزیا در سیتوپلاسم و هسته سلول آلوده رشد می‌کنند و در ریه انسان از میان اتصالات سیتوپلاسمیک رها می‌شوند. در مقابل گروه تیفوسی تا زمانی که غشای سلول لیز شود ، مرگ سلولی اتفاق بیافتد و باکتری ها رها شوند در سیتوپلاسم سلول قرار دارند. به محض این که باکتری‌ها از سلول میزبان رها شوند به سرعت می میرند.

ژنوم ریکتزیا پرووازکی و ریکتزیا کونوری تعیین توالی شده و اطلاعاتی را در مورد ماهیت انگلی باکتری در اختیار ما قرار داده است. این باکتری ها قادر به سنتز پروتئین و تولید آدنوزین تری فسفات (ATP) به وسیله چرخه تری کربوکسیلیک اسید هستند. ریکتزیا پرووازکی در داخل سلول تکثیر و تجمع پیدا کرده تا این که آن را لیز کرده و آزاد شده و وارد فضای سیتوپلاسمی می‌شوند. کوکسیلا در داخل سلول در فاگولیزوزوم باقی مانده و با وجود شرایط اسیدی داخل آن تکثیر می‌نماید. البته به نظر می‌رسد که این باکتری ها از انرژی سلول میزبان استفاده می‌کنند.

ریکتزیا ریکتزی

ایمنی و پاتوژنز

مهم‌ترین پاتوژن انسانی در آمریکا ریکتزیا ریکتزی می باشد که عامل **تب دانه دار کوه‌های راکی** است. هیچ مدرکی دال بر تولید توکسین یا پاسخ ایمنی که مسئول تظاهرات پاتولوژیک در تب های دانه دار کوه های راکی می باشد وجود ندارد. تظاهرات اولیه بیماری در اثر تکثیر ارگانیسم در داخل سلول های اندوتلیال شریان ها و وریدهای خونی صورت می گیرد. در نتیجه رشد داخل سلول های مذکور باعث صدمات بافتی در آن ناحیه شده و در نتیجه باعث خروج و نشت ترکیبات خونی از داخل رگ‌ها می شوند. کاهش حجم خون و همچنین کاهش پروتئین های آن منجر به خارج شدن مایع پلاسما به داخل بافت‌ها شده و در نتیجه به کاهش جریان خون بافت‌ها منجر و در آخر باعث نقص در بافت‌ها می‌شود. پاسخ ایمنی میزبان به عفونت بر اساس سایتوکاین های واسط در مرگ داخل سلولی و پاکسازی به وسیله لنفوسیت های سایتوتوکسیک CD_8^+ مثبت است.

اپیدمیولوژی

سالانه حدود۱۰۰۰–۵۰۰ مورد ثبت شده از بیماری تب کوه های راکی در آمریکا گزارش می شود. مخزن اصلی و ناقل ریکتزیا ریکتزی **کنه های سخت** هستند. این ارگانیسم به وسیله سلول تخم در بین کنه ها منتقل شده و به نسل های بعدی منتقل می‌شود. پستانداران مخصوصاً جوندگان وحشی می‌توانند به عنوان مخزن بیماری در آیند اما این مخزن حیوانی مانند چرخه انسانی – کنه مهم نمی‌باشد.

این بیماری به هنگام تغذیه کنه های بالغ از بدن انسان به انسان دیگری منتقل می شود. بیش از ۹۰ درصد عفونت های ناشی از این ارگانیسم درفصول بهار وتابستان روی می دهد. این زمان مقارن با اوج فعالیت کنه هاست. برای مبتلایان به بیماری باید شخص مدت زیادی در معرض کنه های آلوده قرار گیرند (۶ ساعت یا بیشتر). ریکتزیای غیر بیماری زا به وسیله خوردن خون توسط کنه فعال شده و سپس از غدد بزاقی کنه به جریان خون انسان وارد شده و باعث عفونت انسانی می‌شوند.

بیماری های کلینیکی

علائم کلینیکی بیماری پس از ۲ تا ۱۴ روز از گزش کنه شروع می شود (متوسط ۷ روز) (جدول ۲–۱۸). بیمار ممکن است هیچ خاطره ای از گزیدن کنه به یاد نداشته باشد. تظاهر بیماری به صورت تب بالا و لرز، سر درد و درد عضلانی بروز می کند. راش ها پس از ۳ روز ظاهر شده و از فرم ماکولار به فرم پتشیا تبدیل می شود. این راش ها در ابتدا در اندام های انتهایی بروز کرده و سپس در تنه منتشر می شوند. کف دست و پا و یا مچ دست و پا را درگیر می‌کند. از جمله عوارض مهم بیماری، عوارض معدی –روده ای ، اختلال تنفسی، آنسفالیت و نقص کلیوی است. در صورت تأخیر در تشخیص بیماری عوارض ناشی از بیماری و همچنین بروز راش های اختصاصی افزایش بیشتری می یابد.

تشخیص آزمایشگاهی

کشت

باکتری را می توان از کشت بافت ها و همچنین تخم مرغ جنین دار جدا نمود. جداسازی باکتری اختصاصاً در آزمایشگاه های رفرانس صورت می گیرد. چرا که به علت رشد خیلی کم میکروب کشت آن در موارد نادر انجام می شود. ولی روش میکروسکوپی، سرولوژی و PCR روش های رایج در آزمایشگاه های تشخیصی است و خطر کمتری نسبت به کار بر روی کشت زنده دارد.

میکروسکوپی

به علت این که ریکتزیاها رنگ گرم را به سختی به خود می‌گیرند از رنگ آمیزی گیمسا یا گیمنز استفاده می‌شود. آنتی بادی‌های نشان‌دار شده فلورسنت در نمونه های بیوپسی بافتی به کار می‌رود. این روش شناسایی آنتی ژن‌های ریکتزیا سریع بوده و یک روش اختصاصی برای تأیید تشخیص بالینی تب دانه دار کوه‌های راکی است.

جدول ۲-۱۸: مسیر بالینی بیماری‌های انسانی ناشی از گونه‌های ریکتزیا، اورینتیا

بیماری	دوره کمون متوسط بر حسب روز	تظاهرات بالینی	راش ها	اسکار	میزان مرگ (درصد)
تب دانه دار کوههای راکی Rocky mountain spotted fever	۷	بروز ناگهانی، تب، لرز، سردرد، درد عضلانی	۹۰ درصد ماکولار، از انتهای بدن به مرکز بدن	خیر	۱۰-۲۵
آبله ریکتزیایی Rickettsiai pox	۹-۱۴	بروز ناگهانی، تب، لرز، سر درد، درد عضلانی، ترس از نور	۱۰۰ درصد، پاپولو وزیکولار ژنرالیزه	بله	کم
تیفوس: اپیدمیک Typhus Epidemic	۸	بروز ناگهانی، تب، لرز، سردرد، درد عضلانی، درد مفاصل	۴۰-۸۰ درصد، ماکولار از مرکز به خارج بدن	خیر	۲۰
تیفوس: آندمیک Typhus Endemic	۷-۱۴	بروز تدریجی، تب، لرز، سر درد، درد عضلانی، سرفه	۵۰ درصد، راش ماکولوپاپولار بر روی تنه	خیر	کم
تیفوس اسکراب Typhus scrub	۱۰-۱۲	بروز ناگهانی، تب، لرز، سر درد، درد عضلانی	۵۰ درصد، راش ماکولوپاپولار مرکزی	خیر	۱-۱۵

سرولوژی

روش های تشخیصی اولیه برای شناسایی عامل تب کوه های راکی روش های سرولوژیکی هستند. تست ویل فلیکس (آگلوتیناسیون با آنتی ژن های پروتئوس) برای تشخیص عفونت های ریکتزیایی کاربرد داشته است ولی هم اکنون این تست به علت عدم حساسیت و عدم اختصاصیت کاربرد ندارد. شایع ترین تستی که برای تشخیص آنتی بادی های اختصاصی ریکتزیایی کاربرد دارد تست میکروایمونوفلورسانس (MIF) است. این تست آنتی بادی بر ضد پروتئین‌های غشای خارجی و آنتی ژن لیپوپلی ساکارید را شناسایی می‌کند. از آنجایی که آنتی ژن لیپوپلی ساکارید مشترک میان گونه های ریکتزیا است؛ تست ایمونواسی و وسترن بلات برای تعیین گونه ها باید استفاده شود. واکنش متقاطع با سایر جنس ها (مثل لژیونلا) مشاهده شده است.

تشخیص مولکولی

استفاده از پروب های نوکلئیک اسید هم از روش های مناسب تشخیصی است. البته به کارگیری روش‌های مولکولی فقط در آزمایشگاه‌های رفرانس صورت گرفته و قابل انجام در تمام مراکز آزمایشگاهی نیست. PCR برای شناسایی اهداف ژنی مختلف مثل سکانس ژنی برای پروتئین‌های غشای خارجی، لیپوپروتئین، 16sRNA (rRNA) استفاده می‌شود. این تست‌ها کاملاً اختصاصی نیستند بنابراین برای تعیین گونه‌ها نیاز به تست‌های بیشتر است.

درمان، پیشگیری و کنترل

ریکتزیاها حساس به تتراسایکلین (مانند داکسی سایکلین) و فلوروکوئینولون (سیپروفلوکساسین) هستند. کلرامفنیکل فعالیت در In vitro بر ضد ریکتزیا دارد ولی استفاده از آن برای درمان عفونت ها مربوط به شیوع بالای عود در مقابل داکسی سایکلین است. تشخیص فوری و تعیین آنتی بیوتیک های مناسب جهت درمان راه حل مناسب و رضایت بخشی است. در صورتی که علائم بالینی کلیدی (مانند راش‌های پوستی) دیرتر پدیدار شده یا اصلاً دیده نشوند این مسئله باعث تأخیر در درمان شده و پیش آگهی خوبی نخواهد داشت. به علاوه نتایج آزمایشات سرولوژیک در ۲ تا ۴ هفته پس از تهاجم بیماری قابل تشخیص نیستند بنابراین این مسئله نیز باعث تأخیر در شروع درمان می شود. به هر حال مرگ و میر ناشی از بیماری در نتیجه عدم تشخیص به موقع و همچنین عدم درمان مناسب افزایش خواهد یافت.

هیچ واکسنی علیه بیماری تب دانه دار وجود ندارد. از راه های پیشگیری مناسب می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:
پرهیز از ورود به مناطق آلوده و واجد کنه های ناقل، استفاده از لباس‌های محافظ، استفاده از حشره کش های تجاری و دور کردن کنه‌های مهاجم در بعضی از مواقع به علت این که کنه‌ها تا مدت ۴ سال بدون تغذیه زنده می مانند از بین بردن کامل آنها با مشکل مواجه می‌شود.

سایر ریکتزیاهای مولد تب دانه‌دار

حداقل شش گونه دیگر ریکتزیا در گروه تب دانه دار باعث ایجاد بیمار در انسان می شوند (جدول۱-۱۸). ریکتزیا آکاری عامل ایجاد آبله ریکتزیایی است که در آمریکا شناسایی شده است. عفونت با ریکتزیا آکاری در بین جوندگان با گزش موش توسط مایت ها آغاز شده و در بین مایت ها انتقال باکتری توسط تخم و از نسلی به نسل دیگر صورت می گیرد. انسان به عنوان میزبان اتفاقی بوده و در صورت گزیده شدن توسط مایت های آلوده به بیماری مبتلا می شود. یعنی چرخه بیماری به صورت حیوان، انگل خارجی (اکتوپارازیت) است.
علائم کلینیکی عفونت ناشی از ریکتزیا آکاری به صورت دوگانه است. ابتدا یک پاپول در محل گزش مایت در روی پوست انسان ایجاد می شود و این پاپول معمولاً یک هفته پس از گزش ظاهر شده و سریعاً به یک زخم تبدیل شده و منجر به تشکیل اسکار می شود. در طول این مدت ریکتزیا به صورت فراگیر در بدن پخش می شود. بعد از گذشت یک دوره۷تا ۲۴ روزه (متوسط ۹تا ۱۴ روز) مرحله دوم بیماری آغاز می‌شود. علائم این دوره به صورت ناگهانی و برق آسا بروز می کند. تب بالا، سر درد شدید، سرما و عرق شدید و درد عضلانی و نورگریزی از علائم این دوره است. راش‌های پاپولووزیکولر در مدت ۲ تا ۳ روز تشکیل می‌شود، مانند آبله، پیشرفت این راش‌ها در این مرحله دیده می‌شود. به طوری که تشکیل وزیکول و در نهایت تورم و ایجاد زخم برجسته و تاولی در پوست دیده می‌شود. علی رغم ظهور راش های منتشره بیماری ریکتزیا یا آبله ای معمولاً یک بیماری خود محدود شونده است و حتی بدون درمان پس از ۲ تا ۳ هفته بهبودی کامل حاصل می‌شود. درمان اختصاصی با داکسی سایکلین و کلرامفنیکل سرعت بهبودی را افزایش می‌دهد.

ریکتزیا پرووازکی

اپیدمیولوژی

ریکتزیا پرووازکی عامل تیفوس اپیدمیک است. همچنین تیفوس شپشی هم نامیده می شود چرا که ناقل اختصاصی آن به انسان شپش بدن انسان (پدیکولوس هومونوس) می باشد. بر خلاف سایر بیماری های ریکتزیایی؛ در این مورد انسان به عنوان مخزن اولیه تیفوس شناخته شده است. این بیماری بیشتر در بین افرادی که در مناطق پر جمعیت و پر ازدحام و شرایط بهداشتی نامناسب زندگی می کنند دیده می شود. همچنین در زمان جنگ و قحطی و بلایای طبیعی بروز آنها بیشتر می شود. شپش در اثر عفونت با ارگانیسم پس از ۲ تا ۳ هفته می میرد. همچنین باکتری را از سلول تخم به نسل بعدی منتقل نمی کند.
ممکن است کک های سنجاب ها بتوانند بیماری را در انسان ایجاد کنند. در بعضی مناطق که به صورت تک گیر است بوسیله ریکتزیا ریکتزی و توسط کک ها در انسان ایجاد بیماری می کند.
عود و بازگشت این بیماری در بین مردم مبتلا پس از گذشت چندین سال ممکن است اتفاق بیفتد (**بیماری بریل زینسر**). در طی جنگ جهانی دوم مهاجرانی که از اروپای شرقی به آمریکا آمده بودند باعث شیوع بیماری در آمریکا شدند.

بیماری بالینی

در طی یک بررسی در آفریقا در مورد تیفوس اپیدمیک مشخص شده که علائم بالینی پس از طی دوره کمون ۲ تا ۳۰ روزه (متوسط ۸ روز) بروز می‌کنند. بیشتر بیماران در مرحله ابتدایی دارای علائم غیر اختصاصی بیماری هستند ولی پس از ۱ تا ۳ روز علائمی مانند تب بالا، سر درد شدید و دیگر علائم همچون احساس لرز و سرما، درد عضلانی، درد مفاصل و بی اشتهایی رانشان می دهند. کمتر از ۴۰ درصد بیماران دارای راش های پتشیال یا ماکولار هستند. لکه های سیاه پوستی هم بروز می کند.

عوارض تیفوس اپیدمیک شامل میوکاردیت و اختلال در سیستم عصبی مرکزی بروز می کند. میزان مرگ و میر در تیفوس اپیدمیک در بعضی مناطق بیش از ۶۶ درصد گزارش شده است. این میزان مرگ و میر ناشی از کمبود امکانات بهداشتی، تغذیه نامناسب، زندگی در مناطق پر جمعیت و مکان های غیر بهداشتی، عدم درمان دارویی و مراقبت های بهداشتی مناسب می باشد.
در بیماران دمای بدن پس از ۲ هفته به حالت طبیعی برگشته ولی دوره نقاهت بیماری حدود۳ماه یا بیشتر طول می‌کشد.
نکته مهم این است که واکنش مجدد و یا عود و برگشت تیفوس اپیدمیک (بیماری بریل زینسر) سال ها پس از شروع بیماری اولیه می تواند پیش آید. در بعضی مواقع بیماری تیفوس اپیدمیک که به صورت ملایم تر بروز می کند دوره نقاهت بیماری کوتاه تر می شود.

تشخیص آزمایشگاهی

MIF روش تشخیصی مناسب جهت شناسایی ریکتزیا پرووازکی است.

درمان، پیشگیری و کنترل

کلرامفنیکل و تتراسایکلین در درمان بیماری فوق العاده مؤثر هستند. به هر حال درمان دارویی مناسب باید هم زمان با روش های پیشگیری و کنترل جمعیت شپش ها صورت گیرد. همچنین واکسن ضد تیفوسی غیر فعال دسترس است که از آن در مناطقی که خطر بروز بیماری بالاست می توان استفاده کرد.

ریکتزیا تیفی

اپیدمیولوژی

تیفوس اندمیک یا **تیفوس موشی** توسط ریکتزیا تیفی به وجود می‌آید. جوندگان به عنوان مخزن بیماری بوده و گونه ای ازکک خرگوش (گزنوپسیلا کئوپیس) ناقل اصلی آن است. کک گربه (کتنوسفالیدس فلیس) که باعث انتقال عفونت در گربه ها، اپوسوم، راکون و راسو می شود یک ناقل شناخته و مهم است. بیشترین موارد بیماری در ماه های گرم سال رخ می دهد.

بیماری های بالینی

دوره کمون ریکتزیا تیفی از ۷ تا ۱۴ روز می باشد. علائم به صورت ناگهانی و با تب، سر درد شدید، لرز، درد عضلانی و تهوع بروز می نماید. راش های مشخص در نیمی از بیماران بروز می کند. این راش ها مشخصاً به ناحیه قفسه سینه و نواحی شکمی محدود شده است، اما ممکن است نواحی انتهایی مانند کف دست و کف پا را هم مبتلا نماید. بیماری معمولاً با علایم نامشخص بروز می کند که در کمتر از ۳ هفته از بروز بیماری در بیماران درمان نشده علائم بروز می کند.

تشخیص آزمایشگاهی

تست IFA در تأیید و تشخیص بیماری تیفوس موشی به کار می رود. افزایش چهار برابر در تیتر آنتی بادی و یا تیتر در حدود ۱۲۸: ۱ معمولاً قابل تشخیص در بیماران مبتلا پس از ۱ تا ۲ هفته از تهاجم بیماری است.

درمان، پیشگیری و کنترل

تتراسایکلین، داکسی سایکلین و کلرامفنیکل مؤثرترین داروها جهت درمان تیفوس موشی هستند. به طوری که بیماران به سرعت به آنها جواب می‌دهند. به علت گسترش وسیع ناقل بیماری تیفوس اندمیک کنترل و پیشگیری بیماری مشکل است. همچنین باید جوندگان مخزن بیماری هم کنترل شوند. هیچ واکسن مؤثری علیه بیماری موجود نمی‌باشد.

اورینتیا تسوتسوگاموشی

این باکتری قبلاً جزء ریکتزیاها تقسیم بندی شده و عامل تیفوس اسکراب است. این بیماری توسط مایت ها به انسان منتقل می شود (مایت قرمز، چیگر). مخزن بیماری جمعیت مایت ها هستند که باکتری به وسیله سلول تخم در بین نسل های متوالی منتقل می شود. به علت این که مایت ها در طول زندگی خود فقط یک بار از جوندگان مخزن تغذیه می کنند به همین علت جوندگان به عنوان مخزن اصلی بیماری برای انسان در نظر گرفته نمی شوند. این بیماری در ساکنان مناطق شرق آسیا، استرالیا، ژاپن و جزایر اقیانوس آرام گزارش شده است.

این بیماری پس از طی دوره کمون ۱۸-۶ روزه (به طور متوسط ۱۲-۱۰ روز) به صورت ناگهانی با علائمی از قبیل سر درد شدید، تب و درد عضلانی بروز می نماید. تبدیل راش های ماکولار به راش های پاپولار در تنه ی کمتر از نیمی از بیماران و همچنین به صورت انتشار از مرکز به اطراف در نواحی انتهایی هم گزارش شده است. لنفادنوپاتی، اسپلینومگالی، عوارض سیستم عصبی مرکزی و نارسایی قلبی هم می تواند بروز نماید. تب در بیماران درمان نشده پس از ۲ تا ۳ هفته ناپدید می‌شود. تب در بیمارانی که داروهای مناسب شامل تتراسایکلین، داکسی سایکلین و کلرامفنیکل را به موقع دریافت می‌کنند به سرعت پایین می آید و پاسخ خوبی به این داروها داده می شود. هیچ واکسنی علیه بیماری در دسترس نیست. برای پیشگیری و جلوگیری از ابتلا به بیماری باید با پوشیدن لباس های محافظ و استفاده از حشره کش های مناسب و همچنین دوری از برخورد با مایت ها از بروز بیماری جلوگیری نمود.

خلاصه

خلاصه‌ی ریکتزیا ریکتزی
فیزیولوژی و ساختار باکتری های درون سلولی کوچک به سختی با رنگ گرم رنگ می شوند. رنگ آمیزی گیمسا و گیمنز بهتر است. همانندسازی در سیتوپلاسم و هسته سلول های آلوده اتفاق می افتد. **ویرولانس** رشد درون سلولی باکتری را از دسترس ایمنی مصون می دارد. در سلول های اندوتلیال تکثیر یافته و ایجاد واسکولیت می کند. **اپیدمیولوژی**

ریکتزیا ریکتزی پاتوژن ریکتزیایی عمده در ایالات متحده آمریکا است.
کنه های سخت، مخزن اولیه و ناقل باکتری هستند.
انتقال نیازمند تماس طولانی (۲۴ تا ۴۸ ساعت) است.

بیماری ها

تب دانه دار کوه های راکی

تشخیص

DFA ، MIF و PCR به طور رایج برای شناسایی جنس استفاده می شوند وسترن بلات برای افتراق گونه‌ها استفاده می‌شوند.

درمان، کنترل و پیشگیری

داکسی سایکلین داروی انتخابی است. آنتی بیوتیک های دیگر جایگزین فلوروکوئینولون ها است.
افراد باید از رفتن به نواحی آلوده با کنه اجتناب کنند و یا از لباس های محافظ و حشره کش های مؤثر استفاده نمایند.
پس از گزش کنه باید فوراً آن را از محل گزش جدا نمود.
هیچ واکسنی فعلاً در دسترس نمی باشد.

خلاصه‌ی ریکتزیا پرووازکی

فیزیولوژی و ساختار

باکتری های درون سلولی کوچک
به سختی با رنگ گرم رنگ آمیزی می شوند. رنگ های گیمسا و گیمنز مناسب هستند.
تکثیر در سیتوپلاسم سلول های آلوده

ویرولانس

رشد درون سلولی حفاظت باکتری را در برابر پالایش ایمنی به عهده دارد.
تکثیر در سلول های اندوتلیال همراه با ایجاد واسکولیت

اپیدمیولوژی

انسان مخزن اولیه بیماری است. انتقال از فردی به فرد دیگر از طریق ناقل شپش صورت می گیرد.
بیماری اسپورادیک از سنجاب به انسان از طریق کک های سنجاب منتقل می شود.
بیماری عود کننده سال ها پس از عفونت اولیه روی می دهد.
افراد در معرض خطر کسانی هستند که در شرایط بد بهداشتی به سر می برند.
بیماری اسپورادیک در ایالات شرق آمریکا دیده می شود.

بیماری‌ها

تیفوس اپیدمی (تیفوس ناشی از شپش)
تیفوس راجعه (عود کننده) یا بیماری بریل- زینسر
تیفوس اسپورادیک

تشخیص

تست MIF تست تشخیصی است.

درمان، کنترل و پیشگیری

داکسی سایکلین داروی انتخابی هستند.
کنترل از طریق بهبود شرایط زندگی و کاهش جمعیت شپش ها با استفاده از حشره کش ها امکان پذیر است.
واکسن غیر فعال برای افراد در معرض خطر در دسترس است.

ارلیشیا، آناپلاسما و کوکسیلا

در سال ۲۰۰۱ دسته ریکتزیا مجدداً طبقه بندی شدند و چهار جنس در خانواده آناپلاسماتاسیه قرار گرفتند: آناپلاسما، ارلیشیا، نئوریکتزیا و وُلباشیا[1]. خصوصیات مهم در این جنس عبارتند از: (۱) بقا در درون واکوئل سیتوپلاسمی در بندپایان یا سلول‌های آلوده پستانداران، (۲) آلوده کردن سلول های خون ساز. اکثر پاتوژن های انسانی این خانواده در جنس آناپلاسما و ارلیشیا قرار دارند (جدول ۳-۱۸). کوکسیلا پاتوژن درون سلولی است که از قدیم در گروه ریکتزیا (اگر چه کوکسیلا دقیقاً مربوط به ریکتزیال نیست) طبقه بندی شده است.

ارلیشیا و آناپلاسما

فیزیولوژی و ساختار

جنس ارلیشیا شامل باکتری های درون سلولی و انگل فاگوسیت های تک هسته ای یا گرانولوسیت ها بوده اما انگل گلبول قرمز نیستند. این باکتری ها کوچکند و با رنگ آمیزی گرم به سختی رنگ می گیرند. در مقابل ریکتزیا و اورینتیا، ارلیشیا و آناپلاسما بعد از ورود به سلول در درون واکوئل های فاگوسیتیک میزبان باقی می مانند و مانع از ادغام لیزوزوم می شوند زیرا از بیان رسپتورهای اختصاصی روی سطح واکوئل های فاگوسیتی جلوگیری می کنند. بنابراین باکتری ها می توانند در درون فاگوزوم ها بدون حضور آنزیم های لیزوزومی هیدرولیتیک به سرعت تکثیر شوند. همانند سازی باکتری با تجمعات زیر غشایی که **مورولا** نامیده می شود، انجام می‌گیرد (شکل ۳-۱۸). دیدن سلول های حاوی مورولا وجه تشخیص است. اطلاعات مربوط به متابولیسم ارلیشیا و آناپلاسما بسیار محدودتر از ریکتزیا است. ساختمان دیواره سلولی در آناپلاسما و ارلیشیا بسیار شبیه به باکتری های گرم منفی است. ولی با این وجود فاقد لایه پپتیدوگلیکان و لیپوپلی ساکارید (LPS) هستند. بسیاری از آنتی ژن‌های پروتئینی در این گونه ها مشترکند در نتیجه، واکنش متقاطع در آزمایشات سرولوژی دیده می‌شود.

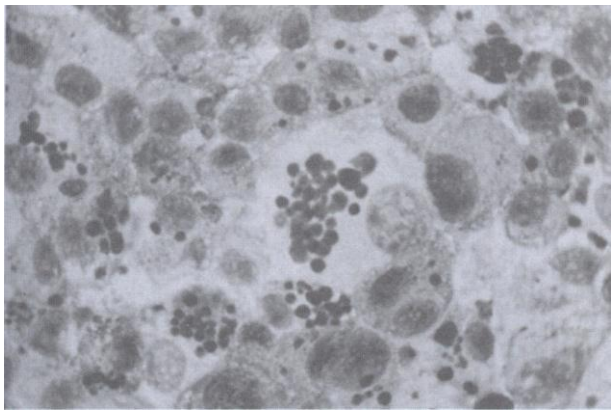
جدول ۳-۱۸ آناپلاسما، ارلیشیا، کوکسیلا

ارگانیسم	تاریخچه پیدایش
ارلیشیا Ehrlichia	به نام کاشف آن پُل ارلیش
ارلیشیا کافنسیس E.chaffenensis	اولین جداسازی در سربازان ارتش در منطقه فورتکافه
ارلیشیا ایونگی E.ewingii	به نام کاشف آن ویلیام ایونگ
آناپلاسما Anaplasma	بدون پلاسما، ذره بدون شکل، اشاره به انکلوزیون داخل سیتوپلاسمی
آناپلاسما فاگوسیتوفیلوم A.phagochytophilum	در فاگوسیت ها پیدا شده است
کوکسیلا بورنتی Coxiella burnetii	به نام کاشف آن هارولد کوکس و بورنت

پاتوژنز و ایمنی

اگر چه تولید اینترفرون گاما (IFNγ) ناشی از تحریک باکتریایی در فعال کردن ماکروفاژهای مؤثر روی سلول آلوده و یا تولید آنتی بادی اپسونین در طول مرحله خارج سلولی نقش مهمی دارد، درون سلولی بودن باکتری باعث حفاظت آن در برابر پاسخ آنتی بادی میزبان می شود.

[1] *Wolbacl1ia*



شکل ۳-۱۸: اشکال مورولا از ارلیشیا در کشت سلولی DH82

اپیدمیولوژی (جدول ۴-۱۸)

اولین گزارش آلودگی در آمریکا با ارگانیسم های شبیه ریکتزیا در سال ۱۹۸۶داده شد. ارلیشیا کنیس عامل بیماریی به نام **ارلیشیوز منوسیتیک انسانی** بود. اگر چه گونه جدیدی به نام ارلیشیا کافنسیس به عنوان عامل اتیولوژیک آن معرفی شد. مطالعات سرولوژیکی نشان داده است که آنتی بادی های ضد ارلیشیا کافنسیس دیرتر از آنتی بادی های ضد ارلیشیا و ضد ریکتزیا- ریکتزی ظاهر می شوند. سایر حیواناتی که می توانند میزبان باشند شامل گوزن دُم سفید، سگ های اهلی، روباه، گرگ، راکون، بُز، موش و کایوت می باشند.

ارلیشوز گرانولوسیتیک توسط ارلیشیا ایونگی و ارلیشیا فاگوسیتوفیلوم ایجاد می شود. به علت واکنش متقاطع توزیع فراوانی و شیوع بیماری در مناطق جغرافیایی کاملاً شناخته نشده است. مخزن، پستانداران کوچک (مانند موش پا سفید، موش خرمای زمینی، موش صحرایی) هستند و ناقل، کنه ایگزودس است.

جدول ۴-۱۸ اپیدمیولوژی ارلیشیا، آناپلاسما و کوکسیلا

گونه ها	بیماری	ناقل بی‌مُهره	میزبان مُهره دار	انتشار جغرافیایی
آناپلاسما فاگوسیتوفیلوم	آناپلاسموزیس انسانی (قبلاً ارلیشیوزیس گرانولیتیک انسانی نام داشت)	کنه (ایگزودس)	انسان، اسب، سگ، لاما، نشخوارکنندگان	شمال و جنوب آمریکا، اروپا، آسیا، آفریقا
ارلیشیا کافنسیس	ارلیشیوزیس منوسیتیک انسانی	کنه (آمبیلوما)	انسان، سگ	آمریکا (غرب، ایالات مرکزی غربی)، آسیا
ارلیشیا ایونگی	ارلیشیوزیس گرانولوستیک سگی	کنه (آمبیلوما)	سگ، انسان	آمریکا (غرب، ایالات مرکزی غربی)، آسیا
کوکسیلا بورنتی	تب کیو	در انسان (نامعین)	حشرات، ماهی، پرندگان، جوندگان، کیسه داران، حیوانات اهلی	سراسر دنیا (در آمریکا نسبتاً غیر شایع)

بیماری بالینی

ارلیشیوزیس منوسیتیک انسانی

این بیماری توسط ارلیشیا کافنسیس به دنبال آلودگی منوسیت های خون و فاگوسیت های تک هسته ای در بافت ها و ارگان ها ایجاد می شود. تقریباً ۱ تا ۳ هفته پس از گزش کنه علائم شبیه آنفلوانزا با تب، سردرد، دردعضلانی بروز می کند. علائم گوارشی در کمتر از نیمی افراد آلوده دیده می شود. راش در ۳۰ تا ۴۰ درصد بیماران (در کودکان شایع تر از بالغین است) دیده می شود. لکوپنی، ترومبوسیتوپنی و افزایش ترانس آمینازهای سرمی در اکثر بیماران از متوسط تا شدید دیده می شود. با این وجود میزان مرگ و میر ۲ تا ۳ درصد است. بیش از نیمی از افراد آلوده نیاز به بستری شدن در بیمارستان و مراقبت های طولانی مدت دارند. ارلیشیا کافنسیس عملکرد فاگوسیت های تک هسته ای و تنظیم پاسخ های التهابی را مختل می کند. بنابراین پاسخ ایمنی هم باکتری را از بین میبرد هم باعث ایجاد آسیب بافتی زیادی میشود.

ارلیشیوزیس گرانولوسیتیکی سگ

ارلیشیا ایونگی عامل اولیه بیماری در سگ هاست و انسان میزبان تصادفی است. چون واکنش های سرولوژیکی متقاطع بین ارلیشیا ایونگی و ارلیشیا کافنسیس وجود دارد، شیوع عفونت های ناشی از این ارگانیسم به احتمال زیاد واقعی نیست. علائم ایجاد شده شبیه به ارلیشیا کافنسیس و با تب، سر درد و درد عضلانی همراه است. لکوپنی، ترومبوسیتوپنی و افزایش سطح ترانس آمینازهای سرم نیز دیده می شود.

آناپلاسموزیس انسانی

این بیماری که قبلاً گرانولوسیتیک ارلیشیوزیس انسانی نامیده می شد، توسط آناپلاسما فاگوسیتوفیلوم ایجاد می شود. سلول های میلوئید مغز استخوان (نوتروفیل‌ها) آلوده می شوند. علائم بیماری به صورت شبه آنفلوانزایی با تب، سر درد و درد عضلانی است. علائم گوارشی در کمتر از نیمی از بیماران دیده می شود و راش های پوستی در کمتر از ۱۰ درصد بیماران مشاهده می شود. لکوپنی ترومبوسیتوپنی و افزایش سطح ترانس آمینازهای سرمی در اکثر بیماران مشاهده می شود. بیش از نیمی از بیماران نیاز به بستری شدن دارند و اختلالات شدید شایع است. علی رغم پتانسیل بالای این بیماری، مرگ و میر کمتر از ۱ درصد است. پاتولوژی این بیماری مربوط به فعال شدن ماکروفاژهاست.

تشخیص آزمایشگاهی

روش های میکروسکوپی ارزش تشخیصی کمی دارند. رنگ آمیزی گیمسا بر روی نمونه خون محیطی باید انجام شود زیرا دیدن ارگانیسم درون سلولی (**مورولا**) ارزش تشخیصی دارد. با این وجود مورولا را در کمتر از ۱۰ درصد بیماران مبتلا به ارلیشیوزیس منوسیتیک و در ۲۰ تا ۸۰ درصد بیماران با گرانولوسیتیک ارلیشیوزیس و آناپلاسموزیس می توان دید. ارلیشیا در In vitro در رده های سلولی قابل کشت است ولی این روش در بسیاری از آزمایشگاه ها انجام نمی شود. تست بسیار رایج برای تأیید تشخیص بالینی ارلیشیوزیس روش سرولوژی و تست تکثیر DNA است. تست تکثیر DNA ی اختصاصی گونه در بسیاری از آزمایشگاه های رفرانس در دسترس است و تست حساس و اختصاصی برای تشخیص بیماری حاد است. افزایش تیتر آنتی بادی معمولاً ۳ تا ۶ هفته پس از شروع بیماری مشاهده می‌شود (تست تأییدی). ارلیشیا ایونگی و ارلیشیا کافنسیس بسیار به هم شباهت دارند و با تست سرولوژی از هم تشخیص داده نمی‌شوند. حساسیت تست‌های سرولوژی به دلیل واکنش متقاطع با ارگانیسم های عامل ایجاد تب دانه دار کوه های راکی، تب کیو، بیماری لایم، بروسلوز و عفونت با ویروس اپشتین- بار ،کم است.

درمان، پیشگیری و کنترل

بیماران مشکوک به ارلیشیا با داکسی سایکلین درمان می شوند. درمان نباید برای تأیید آزمایشگاهی بیماری به تأخیر بیافتد. ریفامپین برای درمان زنان باردار (و هرکس که ممنوعیت مصرف داکسی سایکلین دارد) تجویز می شود . داکسی سایکلین و ریفامپین در In vitro اثر باکتریوسیدال دارند. فلوروکینولون ها در In vitro باکتریواستاتیک هستند و در بعضی از گونه های ارلیشیا مقاومت به آن دیده شده است. بنابراین استفاده از این دارو منع شده است. پنی سیلین ها، سفالوسپورین ها و کلرامفنیکل و آمینوگلیکوزیدها و ماکرولیدها بی اثر هستند.

پیشگیری از عفونت با اجتناب از ورود به مناطق آلوده به کنه ها ، پوشیدن لباس مناسب و محافظ و استفاده از مواد دور کننده حشرات انجام می شود. هیچ واکسنی در دسترس نیست.

کوکسیلا بورنتی

کوکسیلا به علت بعضی از خصوصیات با ریکتزیاها تقسیم بندی می شود: (۱) رنگ پذیری ضعیف در رنگ آمیزی گرم (۲) رشد داخل سلول های یوکاریوتیک (۳) ارتباط با پند پایان (مثل کنه ها). به هر حال هم اکنون به این نتیجه رسیده اند که این باکتری ارتباط نزدیکی با لژیونلا و فرانسیسلا دارد.

تب کیو عفونت سیستمیک ناشی از استنشاق تعداد کمی از باکتری است. بیماری در انسان می تواند به صورت بدون علامت ، یا به صورت حاد و یا مزمن دیده شود.

فیزیولوژی و ساختار

کوکسیلا بورنتی کوکوباسیل های پلی مورفیک کوچک و پاتوژن های درون سلولی اجباری هستند. تکثیر درون سلولی آنها پس از فاگوسیت شدن و ایجاد فاگولیزوزوم شروع می شود. شرایط اسیدی محیط باعث فعال شدن دستگاه متابولیک باکتری می شود. سلول های تکثیر شونده کوچک به سلول های بزرگ تبدیل می شوند که می توانند برای ماه ها در محیط باقی بمانند.

پاتوژنز و ایمنی

درک کامل پاتوژنز تب کیو تا حدودی مشکل است چرا که اکثر بیماری های مرتبط با آن خود محدود شونده است و در ضمن هیچ مدل حیوانی برای عفونت های مزمن وجود ندارد. عفونت انسانی معمولاً بیشتر پس از تنفس ذرات آلوده از منبع آلوده محیطی ایجاد می شود تا اینکه به وسیله گزش حشره ناقل ایجاد شود (علی‌رغم این واقعیت که بیش از ۴۰ گونه از کنه ها با کوکسیلا بورنتی آلوده هستند). باکتری پس از استنشاق و ورود به دستگاه تنفس در آنجا تکثیر می یابد و از آنجا به سایر ارگان های بدن منتشر می‌شود.

در مرحله حاد بیماری پنومونی و هپاتیت گرانولوماتوز و در مرحله مزمن بیشتر اندوکاردیت تظاهر پیدا می کند.

یکی از مهم ترین خصوصیات باکتری **تغییرات آنتی ژنی** ناشی از تغییر در آنتی ژن های لیپوساکارید (LPS) دیواره سلولی می‌باشد. فرم بسیار عفونت زای باکتری مربوط به لیپوپلی ساکارید (LPS) با کمپلکس کربوهیدراتی (**فاز I آنتی ژن**) است که باعث جلوگیری از واکنش آنتی بادی با پروتئین های سطحی می شود. پس از کشت باکتری، آنتی ژن های فاز I تحت موتاسیون های حذفی، آنتی ژن های **فاز II** را تولید می کنند. افزایش تیتر آنتی بادی مشاهده شده در بیماری مزمن منجر به تشکیل کمپلکس ایمنی می شود که مسئول ایجاد علائم و یافته های بالینی در بیمار می شود. بنابراین ایمنی هومورال در تظاهرات پاتولوژیک بیماری نقش دارد و بهبود علائم بالینی مربوط به ایمنی سلولی است.

اپیدمیولوژی (جدول ۵-۱۸)

کوکسیلا بورنتی در محیط نامساعد، مانند خاک برای چندین ماه تا چندین سال زنده می ماند. میزبان متنوعی دارد و پستانداران، پرندگان و جنس های گوناگونی از کنه‌ها را آلوده می کند. حیوانات مزرعه مثل گوسفند، گاو، بُز، سگ، گربه و خرگوش به عنوان مخزن آلودگی برای انسان هستند. کنه ها مهم ترین عامل ناقل بیماری در حیوانات اما نه در انسان ها هستند. باکتری در جفت حیوانات به مقدار زیاد وجود دارد و پس از زایمان جفت روی زمین رها شده، مدفوع و ادرارحیوان و مدفوع کنه باعث آلودگی خاک می‌شود. بنابراین خاک منبع آلودگی است چرا که در اثر ایجاد گرد و خاک و ذرات معلق در هوا باکتری وارد دستگاه تنفسی می‌شود. باکتری در شیر هم وارد می‌شود. در نتیجه افرادی که شیر آلوده غیر پاستوریزه مصرف می‌کنند می‌توانند آلوده شوند. تب کیو انتشار جهانی دارد. مطالعات نشان می دهند که دوز عفونی کوکسیلا بورنتی کم است.

بنابراین اغلب عفونت های انسانی خفیف یا بدون علامت است. این یافته های بالینی با تست های سرولوژی تأیید می شوند. دربیش از نیمی از بیماران آنتی بادی قابل اندازه گیری است اما سابقه ای از بیماری ندارند.

بیماری‌های بالینی

عفونت کوکسیلا بورنتی به صورت حاد یا مزمن است. فرم حاد به وسیله دوره کمون طولانی (متوسط ۲۰ روز) و به دنبال آن شروع ناگهانی سر درد، تب بالا، لرز و درد عضلانی شناسایی می شود.

علائم تنفسی معمولاً وجود دارد و گاهی **پنومونی آتیپیک** ناشی از گونه های مایکوپلاسمایی را تقلید می کند. در بعضی موارد مشابه پنومونی کلامیدیایی است اما می تواند شدیدتر باشد. هپاتواسپلینومگالی تقریباً در بعضی از بیماران دیده می‌شوند. از نظر بافت شناسی گرانولوما در بافت کبد اغلب بیمارانی که تب کیو حاد را دارند دیده می شود.

شایع ترین تظاهرات بالینی تب کیو مزمن **اندوکاردیت تحت حاد** در دریچه های مصنوعی قلب و دریچه های آسیب دیده می‌باشد. دوره کمون تب کیو مزمن می تواند از چند ماه تا چند سال باشد و بروز بیماری موذیانه است. متأسفانه بیماری مزمن به سمت وخیم تر شدن پیش می رود و تشخیص مشکل می‌شود.

تشخیص آزمایشگاهی

امروزه تب کیو به وسیله کشت (که معمولاً انجام نمی شود) و PCR یا تست های سرولوژی اختصاصی تشخیص داده می‌شود. تکنیک های تکثیر نوکلئیک اسید (مثل PCR) حساسیت و اختصاصیت بالاتری نسبت به کشت دارند. بهترین حساسیت را نمونه ی بافتی دارد و سرم کمتر قابل اعتماد است. در مناطقی که عفونت کوکسیلا بورنتی شایع است PCR روش تشخیص انتخابی است.

اخیراً تست های تشخیصی سرولوژی استفاده می شوند. همان طور که قبلاً اشاره شد تشخیص کوکسیلا بورنتی به دلیل تغییر فاز آنتی ژنیک مشکل می باشد. روش های مختلفی برای شناسایی آنتی بادی های تولیدی استفاده می شود مانند میکروآگلوتیناسیون، فیکساسیون کمپلمان، تست ایمونوفلورسانس آنتی بادی غیر مستقیم (IFA) و الایزا (ELISA).

ایمونوفلورسانس غیر مستقیم (IFA) تکنیک انتخابی است ولی با این وجود الایزا در بسیاری از آزمایشگاه ها استفاده می شود و به نظر می رسد حساسیت بیشتری دارد. واکنش متقاطع با بوردتلا (که باعث بیماری مشابهی می‌شود) دیده می‌شود. بنابراین باید همه تست های سرولوژیک در هر دو باکتری مورد ارزیابی قرار گیرند. در تب کیوی حاد ایمونوگلوبولین IgM و IgG بر ضد آنتی ژن های فاز II ایجاد می‌شوند. تشخیص تب کیو مزمن با اثبات آنتی بادی بر ضد هر دو آنتی ژن های فاز I و II تأیید می شود که تیتر آنتی بادی بر ضد آنتی ژن فاز I معمولاً بیشتر است.

درمان، پیشگیری و کنترل

هنوز ثابت نشده است که تست های تعیین حساسیتی برای تشخیص کلینیکی بیماری مؤثر و قابل استفاده باشد به همین دلیل درمان عفونت های کوکسیلا بورنتی حاد و مزمن تجربی است. اخیراً عفونت های حاد با تتراسایکلین ها (مانند داکسی سایکلین) درمان می شود. در بیماری مزمن درمان باید به صورت طولانی مدت و با استفاده از داروهای ترکیبی با اثر باکتریوسیدی مثل ریفامپین همراه با داکسی سیکلین یا تری متوپریم- سولفامتوکسازول انجام شود.

واکسیناسیون باعث حذف کوکسیلا در حیوانات آلوده یا کاهش انتشارآن نشده است. اگر دریافت کنندگان آلوده نباشند واکسیناسیون انسان ها با واکسن های فاز I بسیار محافظت کننده است. واکسیناسیون افرادی که قبلاً آلوده شده اند به صلاح نیست چون تحریک ایمنی می تواند منجر به افزایش واکنش های مضر شود. به همین دلیل واکسن تک دوزی بدون یاد آور پیشنهاد می شود.

خلاصه

خلاصه‌ی ارلیشیا و آناپلاسما
فیزیولوژی و ساختار کوچک، درون سلولی با رنگ آمیزی گرم ضعیف رنگ می شوند. بهترین رنگ آمیزی گیمسا یا گیمنز **ویرولانس** رشد درون سلولی باکتری باعث محافظت باکتری در مقابل پاکسازی سیستم ایمنی می شود. این باکتری ها قادر به جلوگیری از ادغام فاگوسیت با لیزوزوم مونوسیت ها یا گرانولوسیت ها هستند. شروع پاسخ التهابی باعث علائم پاتولوژی می شود. **اپیدمیولوژی** با توجه به نوع ارلیشیا، مخازن مهم گوزن دُم سفید، موش پا سفید، سگ کنه ها مخزن با اهمیتی هستند اما در انتقال به نسل های بعدی ناکارآمد هستند. افراد در معرض خطر کسانی هستند که در مناطق اندمیک در تماس با کنه ها هستند. بیماری غالباً در اواسط بهار و پاییز است. **بیماری ها** ارلیشیوز منوسیتیک انسانی آناپلاسموز انسانی (قبلاً ارلیشوز گرانولوسیتیک انسانی نام داشت) **تشخیص** میکروسکوپی کم ارزش است. سرولوژی و تست پروبDNA روش انتخابی است. **درمان، کنترل و پیشگیری** تتراسایکلین ها داروی انتخابی و ریفامپین جایگزین قابل قبولی است. پیشگیری شامل اجتناب از ورود به مناطق آلوده با کنه ها، استفاده از لباس های محافظ و استفاده از دورکننده های حشرات، حذف بی درنگ کنه ناقل. هیچ واکسنی وجود ندارد.

خلاصه‌ی کوکسیلا

فیزیولوژی و ساختار

باکتری ها درون سلولی
رنگ آمیزی با رنگ گرم به سختی انجام می شود ولی با گیمسا و گیمنز به خوبی رنگ می گیرند.
تکثیر در فاگولیزوزوم سلول های آلوده
قادر به عبور از فاز I (عفونی) به فاز II (یا تغییر آنتی ژن های (LPS)

ویرولانس

رشد درون سلولی، باکتری را در برابر پالایش ایمنی حفظ می کند.
در شرایط اسیدی فاگولیزوزوم قادر به تکثیر می باشد.
اشکال فاز I با وا کنش پروتئین های سطحی باکتری با آنتی بادی از ایمنی می گریزند.
شکل خارج سلولی تا حد زیادی مقاوم است.

اپیدمیولوژی

مخزن ها شامل پستانداران، پرندگان و کنه ها هستند.
اکثر عفونت های انسانی مرتبط با تماس با گاوهای آلوده، گوسفندان، بُزها، سگ ها و گربه های آلوده می باشد.
بیماری مستلزم استنشاق است. بیماری در اثر مصرف شیر آلوده امکان پذیر است.
کنه، ناقل مهم برای بیماری انسانی است.
انتشار در سراسر دنیا صورت می گیرد.
هیچ رویداد فصلی خاصی مشاهده نمی شود.

بیماری ها

بیماری های حاد شامل سندرم شبه آنفلوانزا، پنومونی آتیپیک، هپاتیت، پریکاردیت، میوکاردیت،مننگوانسفالیت
بیماری های مزمن شامل اندوکاردیت، هپاتیت، بیماری ریوی و عفونت زنان باردار

تشخیص

شناسایی پاسخ آنتی بادی به آنتی ژن های فاز I و II

درمان، کنترل و پیشگیری

تتراسایکلین ها برای عفونت های حاد و ریفامپین همراه با داکسی سیکلین یا تری متوپریم –سولفامتوکسازول برای عفونت های مزمن داروهای انتخابی محسوب می شود.
واکسن های فاز I ایمنی می دهد و چنان چه یک دوز قبل از برخورد انسان یا حیوان با کوکسیلا مصرف شود مصونیت ایجاد می کند.

فصل نوزدهم
کلامیدیاسیه

اهداف فصل

دانشجویان با مطالعه این فصل قادر خواهند بود:

- در مورد خصوصیات ساختاری و کشت کلامیدیا ها توضیح دهند.
- اعضای جنس کلامیدیا را نام ببرند.
- عوامل بیماریزایی کلامیدیا ها را شرح دهند.
- پاتوژنز و بیماریهای ناشی از کلامیدیا های مختلف را شرح دهند.
- روشهای تشخیص، درمان و پیشگیری عفونتهای کلامیدیایی را توضیح دهند.

کلامیدیاسیه

در سال ۱۹۹۹، تقسیم بندی خانواده کلامیدیاسیه بر اساس مطالعات ژنومی این ارگانیسم تجدید نظر گردید (جدول ۱-۱۹). قبلاً خانواده کلامیدیاسیه شامل یک جنس کلامیدیا و چهارگونه بود. در حال حاضر این خانواده به ۲ جنس کلامیدیا و کلامیدوفیلا تقسیم بندی شده است. کلامیدیا تراکوماتیس در جنس کلامیدیا باقی مانده ولی کلامیدیا پسیتاسی و کلامیدیا پنومونیه، به جنس جدید کلامیدوفیلا انتقال یافته اند (جدول ۲-۱۹). سایر گونه ها در این دو جنس قرار گرفتند.

کلامیدیاسیه پیشتر جزو ویروس ها فرض می‌شدند، برای اینکه به اندازه کافی برای عبور از فیلترهای ۰/۴۵ µm کوچک و انگل های داخل سلولی اجباری هستند. این ارگانیسم‌ها، خصوصیات باکتری ها را دارا می‌باشند: (۱) دارای غشاهای داخلی و خارجی مشابه باکتری‌های گرم منفی هستند. (۲) حاوی هر دو نوع اسید نوکلئیک DNA و RNA می‌باشند. (۳) دارای ریبوزوم‌های پروکاریوتی هستند. (۴) پروتئین های مورد نیاز اسیدهای نوکلئیک و لیپیدها را خودشان سنتز می‌کنند. (۵) به آنتی بیوتیک‌های ضد باکتریایی حساس هستند.

جدول ۱-۱۹: تقسیم‌بندی خانواده کلامیدیاسیه

جنس کلامیدوفیلا *Chlamydiophila*	جنس کلامیدیا ***Chlamydia***
کلامیدوفیلا پنومونیه *Ch.pneumoniae*	کلامیدیا تراکوماتیس *Ch.trachomatis*
کلامیدوفیلا پسیتاسی Ch.*psitacosis*	کلامیدیا موریداروم *Ch.muridarum*
کلامیدوفیلا پکروم *Ch. pecorum*	کلامیدیا سویس *Ch.suis*
کلامیدوفیلا آبورتوس *Ch.abortus*	
کلامیدوفیلا فلیس *Ch.felis*	
کلامیدوفیلا کاویه *Ch.caviae*	

جدول ۲-۱۹: کلامیدیاهای مهم

ارگانیسم	تاریخچه پیدایش

کلامیدیا *Chlamydia*	کلامادیس(پنهان شدن)
کلامیدیا تراکوماتیس *Ch.trachomatis*	تراکوماتیس، تراخم، (بیماری تراخم به وسیله گرانوله شدن سطح ملتحمه که منجر به التهاب مزمن، کوری می شود، مشخص می شود)
کلامیدوفیلا *Chlamydiophila*	شامل دو گونه است (کلامیدوفیلا پنومونیه، پسیتاسی)
کلامیدوفیلا پنومونیه *Ch.pneumoniae*	پنومونیه، پنومونی
کلامیدوفیلا پسیتاسی *Ch.psittaci*	پسیتاکوز، طوطی (بیماری مرتبط با پرندگان)

هر چند بر خلاف سایر باکتری ها، کلامیدیاسیه چرخه زندگی منحصر به فردی دارند، فرم عفونت‌زا یا جسم اولیه (المنتری بادی *EB*) و فرم فعال متابولیکی یا جسم مشبک (رتیکولیت بادی *RB*) می‌باشد. خصوصیاتی که سه پاتوژن مهم انسانی در این خانواده را از هم متمایز می‌کنند در (جدول۳-۱۹) خلاصه شده است.

جدول۳-۱۹: افتراق کلامیدیاهای عامل عفونت‌های انسانی

خصوصیات	کلامیدیاتراکومانیس	کلامیدوفیلا پنومونیه	کلامیدوفیلا پسیتاسی
طیف میزبان	عمدتاً پاتوژن انسانی	عمدتاً پاتوژن انسانی	عمدتاً پاتوژن حیوانی، ندرتاً انسانی
بیووار	تراخم، LGV	TWAR	بسیار زیاد
بیماری ها	LGV ، بیماری چشمی تناسلی، پنومونی در نوزادان	برونشیت، پنومونی، سینوزیت، فارنژیت، احتقان عروقی قرنیه	پنومونی (پسیتاکوز)
مورفولوژی المنتری بادی	گرد، فضای پری پلاسمیک کم	گلابی شکل، فضای پری پلاسمیک زیاد	گرد، فضای پری پلاسمیک کم
مورفولوژی انکلوژن بادی	انکلوزیون گرد و منفرد در هر سلول	انکلوزیون یک پارچه و چند تایی در هر سلول	انکلوزیون متعدد با اندازه متغیر در هر سلول
وجود DNA پلاسمیدی	بلی	خیر	بلی
گلیکوژن رنگ آمیزی ید در انکلوزیون ها	بلی	خیر	خیر
حساسیت به سولفانامید	بلی	خیر	خیر

خانواده کلامیدیاسیه

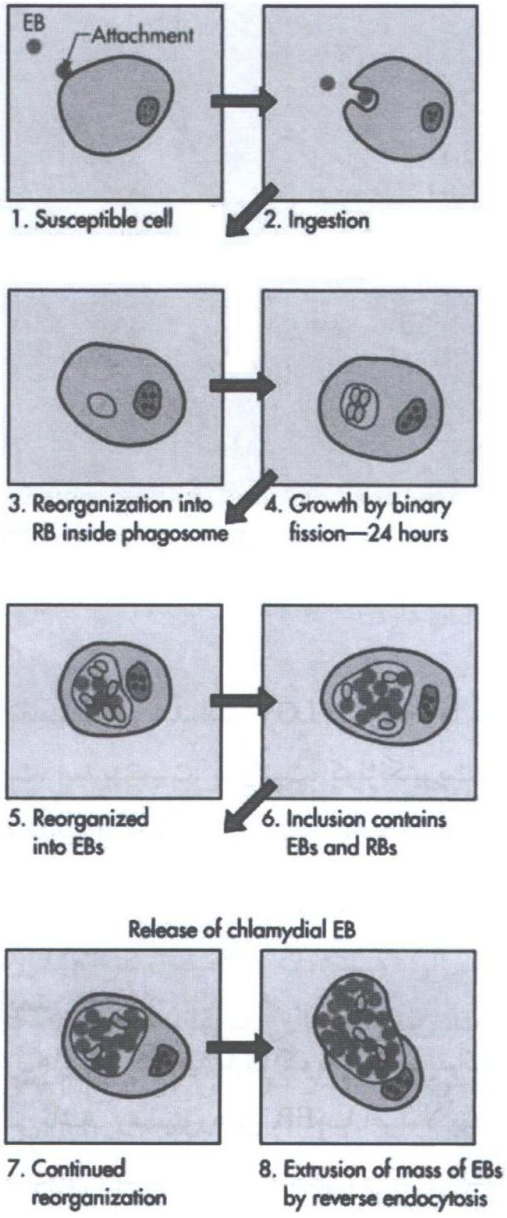
فیزیولوژی و ساختار

کلامیدیاسیه از نظر مورفولوژیکی در ۲ شکل مجزا یافت می شود، اجسام اولیه کوچک عفونی EB و اجسام رتیکولار بزرگ غیر عفونیRB. مشابه اسپور، EB به بسیاری از عوامل محیطی مقاوم می باشد اگر چه لایه پپتیدوگلیکان محکم موجود در بسیاری از باکتری های دیگر در این باکتری ها یافت نمی شوند، اما پروتئین های غشای بیرونی آنها به واسطه باندهای دی سولفیدی مابین زیر واحد های سیستئین، واجد پیوند عرضی شده اند. باکتری ها در فرم EB تکثیر نمی شوند ولی در این شکل عفونی هستند. به این دلیل، آنها می توانند به گیرنده های سطح سلول های میزبان متصل می شود. فرم RB از نظر متابولیکی

فرم تکثیری فعال کلامیدیا می باشد. به علت این که، پروتئین های زیادی در RB ها وجود ندارند، این فـرم از لحـاظ اسـمزی شکننده است، هر چند که RB ها به واسطه موقعیت داخل سلولی محافظت می گردند.

اعضای خانواده کلامیدیاسیه به وسیله چرخه رشد در داخل سلول میزبان حساس اتفاق می افتد تکثیر می شوند (شـکل ۱-۱۹). زمانی که EB های عفونی به میکرویلی های سلول های حساس متصل می شوند این چرخه آغاز می شـود، بـه دنبـال آن بـه واسطه انتقال فعال به داخل سلول میزبان وارد می‌شوند. باکتری ها در داخل فاگوزوم های سیتوپلاسمی باقی می مانند. در ظرف ۸-۶ ساعت بعد از ورود به داخل سلول، EBها به فرم های RB (فعال از لحاظ متابولیکی) تبدیل می‌شوند. RBهـا قـادر بـه سنتز DNA ، RNA و پروتئین های خود هستند، ولی فاقد راه های متابولیک ضروری برای تولید ترکیبات فسفات پر انـرژی خود می باشند.

به دلیل این نقص کلامیدیاسیه **انگل انرژی** نامیده می شوند. بعضی از سویه هـا ممکـن اسـت بـرای تهیـه اسـیدهای آمینـه اختصاصی نیز به میزبان وابسته باشند. RB ها به واسطه تقسیم دوتایی تکثیر می‌یابند،که در حدود ۲۴-۱۸ساعت ادامه می‌یابد. فاگوزوم همراه با RB ها یک انکلوزیون نامیده می‌شود و می‌تواند به آسانی با رنگ های هیستولوژیک مشخص شود. تقریبـاً ۲۴-۱۸ساعت بعد از عفونت، RB ها تبدیل به EB های کوچک تر را شروع می‌کنند، و بین ۷۲-۴۸ ساعت، سلول پاره شده و سپس EB های آلوده کننده رها می‌شوند.



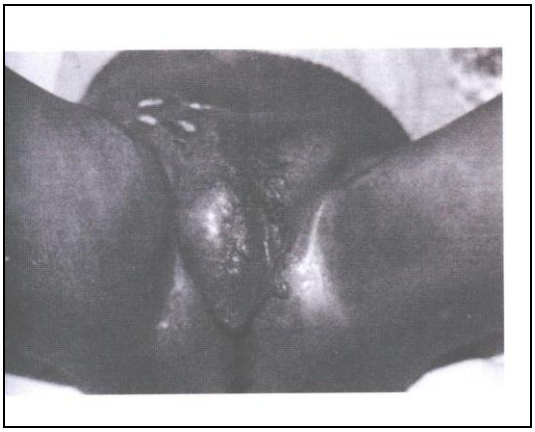
شکل ۱-۱۹: چرخه رشد کلامیدیا تراکوماتیس

جدول۴-۱۹: خلاصه‌ای از علایم بالینی کلامیدیا
کلامیدیا تراکوماتیس
تراخم: التهاب مزمن و گرانولومای سطح چشم است که باعث زخم قرنیه می شود، اسکار و تشکیل پانوس و کوری نیز می‌دهد.
کنژنکتیویت انکلوزیونی بالغین : پروسه حاد با ترشحات موکوپرولانت، درماتیت، ارتشاح قرنیه و تشکیل عروق در قرنیه در بیماری های مزمن
کونژنکتیویت نوزادی : پروسه حاد که با ترشحات موکوپرولانت مشخص می شود.
پنومونی شیرخواران: بعد از ۳-۲ هفته دوره کمون، شیرخوار دچار رینیت می شود، سپس برونشیت با مشخصه سرفه خشک ایجاد می‌شود.
عفونت اوروژنیتال: پروسه حاد که مجاری ادراری – تناسلی را با ترشحات موکوپرولانت مشخص درگیر می کند. عفونت بدون علامت در خانم ها شایع است.
لنفوگرانولوم ونروم: یک زخم دردناک در محل عفونت که خود به خود بهبود می یابد، التهاب و تورم های بعدی غدد لنفاوی درناژ کننده محل، سپس به سمت علامت سیستمیک پیشرفت می کند.
کلامیدیا پنومونیه
عفونت های تنفسی: می تواند طیفی از بیماری خفیف و بدون علامت تا نوع شدید داشته باشد، پنومونی آتیپیک نیاز به بستری شدن در بیمارستان دارد.
آترواسکلروزیس: کلامیدیا پنومونیه همراه با پلاک های التهابی در عروق خونی دیده می شود. دلایل ایجاد کننده این بیماری هنوز مورد توافق نیستند.
کلامیدیا پسیتاسی
عفونت های تنفسی: می تواند طیفی از بیماری از کلنیزاسیون بدون علامت تا برونکوپنومونی شدید با التهاب و ارتشاح موضعی، نکروز و خونریزی را ایجاد کند.

جدول ۵-۱۹: طیف بالینی عفونت های ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس		
محل عفونت		**سروار**
عمدتاً	ملتحمه	چشم A,B,Ba,C
عمدتاً دستگاه ادراری تناسلی		D-K
غدد لنفاوی، کشاله ران		L1, L2, L2a, L

کلامیدیا تراکوماتیس

کلامیدیا تراکوماتیس طیف میزبانی بسیار محدودی داشته و عفونت های آن محدود به انسان است. گونه‌ها به دو تیپ **تراکوما** و **LGV** (لنفوگرانولوما ونروم) تقسیم می‌شوند. براساس اختلافات آنتی ژنی در پروتئین اصلی غشاء بیرونی (MOMP) تقسیم‌بندی شده‌اند. LGV در ارتباط با سرووار L_1 تا L_3 ، اورتریت، اپیدیدیمیت، پروکتیت، کنژنکتیویت، سرویسیت، اندومتریت، سالپنژیت، پریکاردیت ایجاد می‌کند و سندرم رایتر در ارتباط با سرووار D تا K است.



شکل ۲-۱۹: بیمار مبتلا به لنفوگرانولوم و نروم، لنف- ادمای یک طرفه در ولو و خیارک کشاله ران

پاتوژنز و ایمنی

تعداد سلول‌هایی که کلامیدیا تراکوماتیس می تواند آلوده کند، محدود می باشد. رسپتورهای EB ها اصولاً به سلول های اپیتلیال ستونی (استوانه ای)، مکعبی و ترانزیشنال محدود می شوند که بر روی غشاهای مخاطی اورتر، آندومتر، لوله های فالوپ، آنورکتوم، مجرای تنفسی و ملتحمه یافت می شوند. بیووار LGV در فاگوسیت های تک هسته ای موجود در سیستم لنفاتیک تکثیر می یابد. تظاهرات بالینی عفونت های کلامیدیایی به علل ذیل می باشند: (۱) تخریب مستقیم سلول ها در طی تکثیر (۲) پاسخ التهابی میزبان، کلامیدیاها از راه خراش یا زخم های کوچک وارد بدن می شوند. در LGV ضایعات در لنف نودها تشکیل می شوند، مکان اولیه عفونت، تشکیل گرانولوما، مشخصه اصلی بیماری می‌باشد (شکل۲-۱۹). ضایعات ممکن است نکروزه شوند، لوکوسیت های تک هسته ای را جذب کرده و باعث انتشار به بافت های اطراف می شوند. تخریب غدد لنف منجر به تشکیل آبسه ها یا نواحی سینوسی می شود. عفونت با سروتیپ های غیر از LGV در کلامیدیا تراکوماتیس پاسخ التهابی شدیدی مرکب از نوتروفیل ها، لنفوسیت ها و پلاسماسل ها را تحریک می کند. سر انجام فولیکول های لنفوئیدی واقعی با مراکز زاینده ایجاد می‌شوند.

عفونت مصونیت دائم ایجاد نمی کند. عفونت مجدد به طور مشخصی التهاب شدید به همراه آسیب بافتی را ایجاد می‌کند. این پاسخ، باعث کاهش بینایی در بیماران مبتلا به عفونت های چشمی مزمن ایجاد می‌شود و در بیماران مبتلا به عفونت‌های دستگاه تناسلی، عقیمی و اختلالات جنسی را به دنبال دارد.

اپیدمیولوژی

کلامیدیا تراکوماتیس در همه جای جهان یافت می شود و تراخم (کراتوکونژنکتیویت مزمن)، بیماری آنوژینتال، پنومونی و LGV را ایجاد می کند. تخمین زده می شود که ۵۰۰ میلیون نفر در سراسر جهان با سرووار تراخم آلوده هستند، که ۹-۷ میلیون نفر آنها کور می شوند.

تراخم در خاورمیانه، شمال آفریقا و هند اندمیک می باشد. عفونت ها به طور عمده در کودکان در مناطق اندمیک، ایجاد می شود. وقوع عفونت در بچه های بزرگ تر و بالغین پایین است، هر چند وقوع کوری در بلوغ افزایش می یابد. تراخم از طریق آلودگی چشم توسط قطرات کوچک، دست‌ها و لباس‌های آلوده و مگس‌هایی که روی ترشحات چشم می‌نشینند منتقل می‌شود، که ترشحات چشم‌های کودکان آلوده را به چشم‌های بچه های غیر آلوده منتقل می کنند. به علت این که، درصد زیادی از بچه‌ها در مناطق آندمیک، کلامیدیا تراکوماتیس را در مجاری تنفسی و گوارشی خودشان دارند، پاتوژن ممکن است به وسیله قطرات تنفسی یا به واسطه آلودگی مدفوعی نیز منتقل شود. تراخم عموماً در اجتماعاتی که به دلیل شرایط زندگی به صورت دسته جمعی زندگی می‌کنند، بهداشت فردی افراد ضعیف می‌باشد، اندمیک است.

اکثر موارد کلامیدیا تراکوماتیس به صورت کونژیکتیویت انکلیوزیونی بالغین در افرادی که بین ۳۰-۱۸ ساله هستند مشاهده می شود و عفونت تناسلی شدید زودتر از درگیری چشم اتفاق می افتد، تلقیح خود به خودی و تماس تناسلی- دهانی می توانند راه های انتقال باشند. شکل سوم عفونت های چشمی کلامیدیا تراکوماتیس، کونژنکتیویت انکلوزیونی در نوزادان می باشد. عفونتی که به هنگام عبور نوزاد از کانال زایمان آلوده کسب می شود. کونژیکتیویت کلامیدیا تراکوماتیس در تقریباً ۲۵% نوزادانی که مادرانشان عفونت های تناسلی فعال دارند، دیده می شود. عفونت ریوی با کلامیدیا تراکوماتیس نیز در نوزادان مشاهده می شود. پنومونی منتشر در ۱۰ تا ۲۰% اطفال در معرض پاتوژن در هنگام تولد ایجاد می‌شود.

عقیده بر این است که کلامیدیا تراکوماتیس متداول ترین بیماری باکتریایی منتقله از طریق جنسی در ایالات متحده با حدود 4 میلیون مورد جدید در هر سال می باشد. تخمین زده می شود که 50 میلیون عفونت جدید در هر سال در سراسر جهان رخ می دهد. اکثر عفونت های مجرای تناسلی به وسیله سروتیپ های D تا K ایجاد می شود.

(LGV) بیماری مزمن منتقله از طریق جنسی است که توسط کلامیدیا تراکوماتیس سروتیپ های L1 ، L2 ، L2a و L3 ایجاد می‌شود. این بیماری به طور اسپورادیک در شمال آمریکا، استرالیا و اروپا مشاهده می شود، ولی در آفریقا، آسیا و جنوب آمریکا شیوع بالاتری دارد. LGV غالباً در مردان دیده می‌شود. به علت این که عفونت علامت دار در زنان کمتر متداول می‌باشد.

بیماری‌های بالینی

تراخم

تراخم بیماری مزمن ایجاد شده توسط سروارهای A ، B ،Ba و C می باشد. در ابتدا، بیماران کونژنکتیویت فولیکولار با التهاب منتشر دارند که تمام ملتحمه را درگیر می کند. التهاب ملتحمه همچنان که بیماری پیشرفت می‌کند به اِسکار تبدیل می‌شود و باعث می شود پلک های به طرف داخل برگردند. مژه های وارونه، قرنیه را خراش می دهند. درنهایت اولسراسیون قرنیه، اسکار، پانوس (تهاجم رگ‌ها به داخل قرنیه) ایجاد شده و کاهش بینایی روی می دهد. در تراخم عود مجدد بیماری بعد از بهبودی معمول می‌باشد.

کونژنکتیویت انکلوزیونی بالغین

کونژنکتیویت فولیکولار حاد ناشی از سوش های کلامیدیا تراکوماتیس مرتبط با عفونت های تناسلی(A ، B ، Ba ، D تا K) می باشد که در بالغین فعال از نظر جنسی به اثبات رسیده است. عفونت به واسطه تخلیه مخاط چرک دار، کراتیت، تراوش های قرنیه ای و گهگاهی رگ دار شدن قرنیه مشخص می شود. اسکار قرنیه در بیماران مبتلا به عفونت مزمن مشاهده شده است.

کونژنکتیویت نوزادان

عفونت های چشمی کلامیدیا تراکوماتیس در اطفال هنگام تولد ایجاد می‌شود. بعد از یک انکوباسیون (دورهٔ کمون ۱۲-۵ روزه)، پلک‌ها متورم می‌شود و تخلیه چرکی فراوان دیده می‌شود. عفونت‌های درمان نشده ممکن است برای دوره طولانی ۱۲ ماهه ادامه یابد، در این مدت اسکار ملتحمه و رگ‌دار شدن قرنیه رخ می‌دهد. اطفالی که درمان نشده اند یا با داروهای موضعی درمان شده باشند در معرض خطر ابتلا به پنومونی کلامیدیا تراکوماتیس می‌باشند.

پنومونی نوزادان

دوره کمون پنومونی اطفال متغیر است، ولی مرحله تهاجم عموماً ۳-۲ هفته پس از تولد اتفاق می افتد، در ابتدا رینیت، سپس سرفه تک‌تک ایجاد می‌شود و تعداد تنفس نیز افزایش می‌یابد. این حالت تا قبل از ۱۴ هفتگی اتفاق می‌افتد. نوزاد در تمام مدت بیماری بالینی بدون تب باقی می‌ماند، که این هم می‌تواند برای چندین هفته دوام داشته باشد. نشانه های رادیولوژیک عفونت می تواند برای ماه ها وجود داشته باشند.

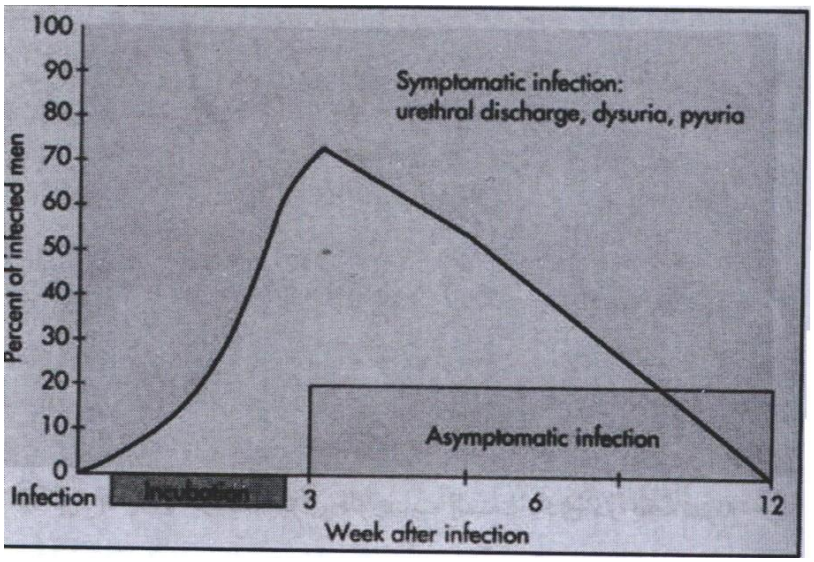
لنفوگرانولوم ونروم چشمی

سروتیپ های LGV کلامیدیا تراکوماتیس در ایجاد کنژنکتیویت اکولوگلاندولار (سندرم پاریناد) دخالت داشته اند دارند که نوعی التهاب بافت ملتحمه همراه با لنفادنوپاتی اطراف گوش و تحت آرواره ای و گردنی می‌باشد.

عفونت های ادراری- تناسلی

اکثر عفونت های دستگاه تناسلی در زنان بدون علامت هستند (بیش از ۸۰٪)، با وجود این می تواند علامت دار شود، تظاهرات بالینی شامل سرویسیت، اندومتریت، اورتریت، سالپنژیت، بارتولینیت و پری هپاتیت می باشد. عفونت کلامیدیایی ممکن است در بیماران بدون علامت نادیده گرفته شوند (شکل۳-۱۹). اگزودا و اکتوپی هیپرتروفیک در بیماران با عفونت علامت دار مشاهده می شود، نمونه هایی که عموماً در کشت های بیمارانی که عفونت های بدون علامت دارند ارگانیسم های بیشتری را نشان می دهند. اورتریت حاصل از کلامیدیا تراکوماتیس ممکن است با عفونت یا بدون عفونت سرویکال (دهانه رحمی) به وجود آید.
چنانکه قبلاً ذکر شد، اکثر عفونت های تناسلی ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس در مردان علامت دار هستند، هر چند، حدود ۲۵٪ عفونت های کلامیدیایی در مردان ممکن است بدون علامت باشند (شکل۴-۱۹). تقریباً ۳۵ تا ۵۰٪ موارد اورتریت غیر گونوککی توسط کلامیدیا تراکوماتیس ایجاد می شوند. عفونت های دو گانه با هر دوی این ارگانیسم ها (کلامیدیا تراکوماتیس و نیسریاگونوره آ) غیرمعمول نمی‌باشد. علایم عفونت کلامیدیایی پس از درمان سوزاک شروع می شود، زیرا دوره کمون طولانی تر بوده و استفاده از آنتی بیوتیک های بتالاکتام برای درمان سوزاک علیه کلامیدیا تراکوماتیس مؤثر نیست. اگر چه چرک کمتری در بیماران با عفونت های ادراری کلامیدیایی وجود دارد، اما نمی توان این قبیل عفونت ها را به طور قطعی از گونوره آ متمایز کرد، بنابراین تست های تشخیصی اختصاصی برای هر دو ارگانیسم انجام می شود. عقیده بر این است که **سندرم رایتر** (اورتریت، کنژنکتیویت، پلی آرتریت و ضایعات جلدی مخاطی) به واسطه عفونت تناسلی با کلامیدیا تراکوماتیس آغاز شده باشد. هر چند کلامیدیا از مایع سینوویال این قبیل بیماران جدا نمی شود، EB ها در مایع سینوویال یا نمونه های بافتی مردان با آرتریت فعال اکتسابی از طریق تماس جنسی مشاهده می شود. بیماری معمولاً در مردان سفید پوست جوان مشاهده می‌شود. تقریباً ۵۰ تا ۶۵٪ بیماران با سندروم رایتر، عفونت تناسلی کلامیدیایی در تهاجم آرتریت دارند، و مطالعات سرولوژیک حاکی از این است که بیش از ۸۰٪ مردان با سندرم رایتر نشانه عفونت فعال یا قبلی با کلامیدیا تراکوماتیس را دارند.

شکل۳-۱۹: سرویسیت چرکی ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس



شکل۴-۱۹: مراحل پیشرفت اورتریت کلامیدیایی درمان نشده در مردان

لنفوگرانولوم ونروم

پس از یک دوره کمون ۴-۱ هفته‌ای، ضایعه اولیه ای در محل عفونت (مثلاً، آلت تناسلی مردان، اورتر، بیضه، دیواره واژن، سرویکس، دهانه واژن) با LGV نمایان می شود. با وجود این، ضایعه (یا به صورت پاپول یا اولسر) اغلب نادیده گرفته می شود، زیرا ضایعه کوچک، بدون درد، و فاقد برجستگی بوده و به سرعت بهبود می‌یابد. عدم وجود درد، این اولسرها را از ضایعات اولسری سیفیلیس و عفونت‌های ویروس هرپس سیمپلکس متمایز می کند. بیمار ممکن است تب، سر درد، درد عضلانی در مدت بروز ضایعه را داشته باشد.

مرحله دوم عفونت به واسطه التهاب و تورم غدد لنفاوی محل اولیه عفونت مشخص می شود. گره‌های کشاله ران معمولاً درگیر و دردناک می شوند، **خیارک‌ها** به تدریج بزرگ و تخریب شده و فیستول های خشک تشکیل می‌دهند. تظاهرات سیستمیک شامل تب، لرز، بی اشتهایی، سر درد، مننژیسم، دردهای عضلانی و درد مفاصل می‌باشند.

پروکتیت در زنان مبتلا به LGV به واسطه انتشار لنفاوی از سرویکس یا واژن متداول می باشد. پروکتیت در مردان بعد از آمیزش آنال یا در نتیجه انتشار لنفاوی از اورتر روی می‌دهد. LGV درمان نشده، ممکن است برطرف شود یا ممکن است به فاز اولسراتیو مزمن پیشرفت کند، که در این مرحله اولسر، فیستول، انسداد مجاری لنفاوی در سیستم تناسلی (ایجاد الفانتیازیس در آلت تناسلی و بیضه‌ها در مردان و لب‌های فرج در زنان) دیده شود.

تشخیص آزمایشگاهی

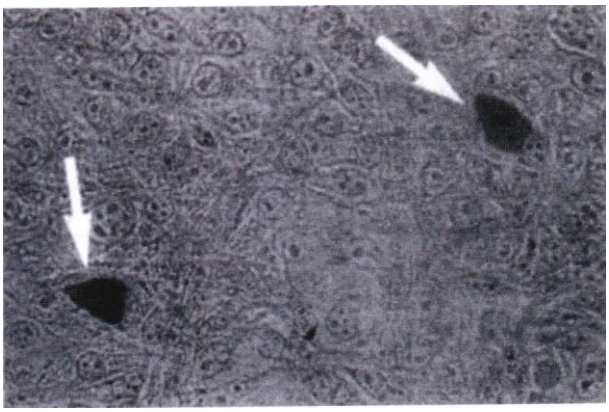
عفونت کلامیدیا تراکوماتیس می تواند بر پایه موارد زیر تشخیص داده شود: (۱) براساس یافته های سیتولوژیک، سرولوژیک یا کشت (۲) از طریق آشکارسازی مستقیم آنتی ژن در نمونه های بالینی (۳) از طریق استفاده از پروب های مولکولی، حساسیت هر کدام از روش ها به تعداد بیمار تحت آزمایش، محلی که نمونه گیری، نوع بیماری بستگی دارد. برای مثال، تشخیص عفونت علامت دار عموماً ساده تر از تشخیص عفونت های بدون علامت می باشد، زیرا کلامیدیاهای بیشتری در نمونه بیمار علامت دار وجود دارند. کیفیت نمونه نیز مهم می باشد. به علت این که کلامیدیاها باکتری‌های داخل سلولی اجباری هستند، نمونه ها باید از محل درگیر (مثلاً اورتر، سرویکس، رکتوم، اوروفارنکس، ملتحمه) گرفته شود. نمونه چرک یا اگزودای مجرای ادراری به تنهایی کافی نمی باشد. برآورد شده که۳۰٪ نمونه های ارائه شده برای بررسی در بیماران مشکوک به عفونت کلامیدیا، نمونه‌های مناسبی نیستند.

سیتولوژی

اولین روش مورد استفاده برای تشخیص عفونت کلامیدیا تراکوماتیس، برش های سلولی رنگ شده به روش گیمسا جهت دیدن انکلوزیون بود. هرچند، این روش غیر حساس است اما تست ایمنوفلورسانس مستقیم قابل مقایسه است. همچنین، رنگ آمیزی پاپانیکولای ترشحات سرویکسی نیز معلوم شده که یک روش غیر حساس و غیر اختصاصی برای تشخیص می باشد.

کشت

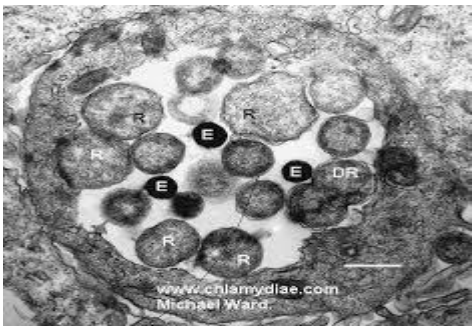
جداسازی کلامیدیا تراکوماتیس در کشت سلولی اختصاصی ترین روش تشخیصی عفونت های کلامیدیا تراکوماتیس می باشد (شکل ۵-۱۹). باکتری ها میزان محدودی از رده های سلولی را آلوده می کنند (مثلاً هلا، مک‌کوی، HEP-2) در شرایط بدن نیز مانند شرایط آزمایشگاهی تعداد معدودی از سلول‌ها را عفونی می‌کنند.
علی رغم اصلاحات، اگر نمونه های نامناسب باشند و یا در حین انتقال نمونه، کلامیدیاها از بین بروند حساسیت کشت کاهش خواهد یافت. برآورد می شود که حساسیت استفاده از نمونه اندوسرویکس ۶۵ تا ۸۵٪ باشد.



شکل۵-۱۹: کلامیدیا تراکوماتیس رشد کرده روی کشت سلول و شناسایی به وسیله رنگ آمیزی انکلوزیون بادی (فلش) با یُد یا آنتی بادی نشان دار شده با فلورسنت

تشخیص آزمایشگاهی

دو روش کلی برای آشکار کردن آنتی ژن‌های کلامیدیایی در نمونه های بالینی استفاده می‌شوند: رنگ آمیزی ایمنوفلورسانس مستقیم (DFA) با آنتی بادی های منوکلونال کونژوگه با فلورسین و ELISA (شکل۶-۱۹). در این دو آزمایشات از آنتی بادی ها استفاده می شود که هم علیه MOMP کلامیدیایی و هم علیه لیپوپلی ساکارید دیواره سلولی تهیه شده اند. به علت این که عوامل آنتی ژنی بر روی LPS ممکن است در سایر باکتری ها وجود داشته باشد (به ویژه در نمونه های مدفوعی) تست های آنتی بادی که هدف آن LPS می‌باشد، از روش‌هایی مانند کشت کمتر حساس هستند. به ویژه اگر نمونه های اورترال افراد مذکر یا نمونه‌هایی از بیماران بدون علامت مورد استفاده قرار گیرند. مورد اخیر مشکلی را مطرح می‌کند، زیرا این نمونه‌ها ممکن است کلامیدیای نسبتاً کمی داشته باشند.



شکل ۶-۱۹: المنتاری بادی و رتیکولیت بادی

پروب های اسیدنوکلئیک

آزمایشات پروب اسید نوکلئیک به طور متداول د ردسترس هستند که وجود توالی اختصاصی 16 S RNA ریبوزومی را می‌سنجند. روش های تکثیری که در حال حاضر به طور تجاری برای تست های کلامیدیا در دسترس هستند عبارتند از: (۱) PCR (۲) واکنش زنجیره لیگاز (۳) تکثیر به واسطه رونویسی (۴) تکثیر جابجایی رشته. تکنیک های تکثیری بسیار حساس (معمولاً ۹۸-۹۰٪ حساس هستند) و اختصاصی هستند. با ظرافت های بیشتر در تدابیر تکنیکی در تست های پروب اسید نوکلئیک انتظار می‌رود که این روش ها، تست‌های انتخابی تشخیص آزمایشگاهی عفونت کلامیدیا تراکوماتیس شوند.

سرولوژی

آزمون سرولوژیکی در تشخیص عفونت های ادراری تناسلی کلامیدیا تراکوماتیس در بالغین دارای ارزش محدودی می باشد، زیرا تیترهای آنتی بادی می تواند برای مدت طولانی دوام داشته باشند. این تست نمی تواند بین عفونت های اخیر و گذشته تمایز بدهد. افزایش قابل توجه در مقادیر آنتی بادی می تواند مفید باشد، ولی این افزایش نمی تواند تا یک ماه یا بیشتر مشاهده شود، به ویژه در بیمارانی که درمان آنتی بیوتیکی دریافت می کنند. آزمون آنتی بادی های IgM نیز معمولاً مفید نیست، زیرا جوانان و بالغین غالباً این آنتی بادی را تولید نمی کنند. یک استثنا تشخیص، آنتی بادی IgM در اطفال مبتلا به پنومونی کلامیدیایی می‌باشد.

علاوه بر این، تست های آنتی بادی برای تشخیص LGV می‌تواند مفید باشند. بیماران آلوده، پاسخ آنتی بادی شدیدی را ایجاد می کنند که می تواند توسط تست (CF) فیکساسیون کمپلمان، میکروایمونوفلورسانس (MIF)، یا آنزیم ایمونواسی (EIA) تشخیص داده شوند.

تست CF علیه آنتی ژن LPS اختصاصی جنس عمل می کند. بنابراین با یک نتیجه مثبت (یعنی، افزایش۴ برابر در تیتر یا تیتر بیشتر یا مساوی ۱:۲۵۶) حاکی از LGV می باشد. تأیید تست به واسطه تست MIF تعیین می شود چون علیه Ag های اختصاصی سرووار یا گونه MOMP عمل می کند. مشابه تست CF ، تست های EIA اختصاصی جنس هستند. نتایج باید توسط MIF تأیید گردند.

درمان، پیشگیری و کنترل

توصیه شده است که بیماران مبتلا به LGV با تتراسایکلین (داکسی سایکلین) بمدت ۲۴روز معالجه گردند. درمان با یک ماکرولید (مثلاً، اریترومایسین، آزیترومایسین) برای بچه های کمتر از ۹ سال انجام می‌گردد و در زنان حامله، و یا بیمارانی که قادر به تحمل تتراسایکلین نیستند، ماکرولید و یا فلوروکینولون توصیه می‌شود. عفونت های چشمی و تناسلی در بالغین با یک دوز آزیترومایسین، داکسی سیکلین برای مدت ۷ روز درمان خواهند شد.

پنومونی و کنژنکتیویت نوزادان با اریترومایسین به مدت ۱۴-۱۰ روز درمان خواهد شد. تأثیر تتراسیکلین ها، ماکرولیدها و سولفامتوکسازول ناشناخته می‌باشد. زیرا مقاومت به تمام این آنتی بیوتیک در حال حاضر دیده می شود.

به وسیله درمان فوری بیماری در مراحل اولیه و جلوگیری از تماس مجدد با ارگانیسم مـی تـوان از کـوری در مراحـل پیشـرفته تراخم جلوگیری گردد. هر چند، درمان می تواند در اشخاصی که در مناطق اندمیک بیماری زندگی می کنند، موفقیت آمیز باشد، اما از بین بردن کامل بیماری در بین یک جمعیت و پیشگیری عفونت های مجدد مشکل می باشد، مگر این که شرایط بهداشتی بهبود یابند. کنژیکتیویت و عفونت‌های تناسلی کلامیدیا با استفاده از روش های جنسی بی خطر و درمان فوری بیماران علامـت دار و شرکای جنسی آنها پیشگیری می شوند.

کلامیدوفیلا پنومونیه

کلامیدیا پنومونیه اولین بار از ملتحمه کودکی در تایوان جدا شد. در ابتدا یک سوش پسیتاکوز بـه نظـر رسـید زیـرا مورفولـوژی انکلوزیون تولید شده در کشت سلولی مشابه آن بود. این ارگانیسم در ابتدا TWAR نامیده شد. سـپس بـه عنـوان کلامیـدیا پنومونیه تقسیم‌بندی گردید، و در نهایت در جنس جدید کلامیدوفیلا جای گرفت. فقط یک سروتیپ (TWAR) مشخص شده است. عفونت به واسطه ترشحات تنفسی منتقل می‌شود، هیچ مخزن حیوانی مشخص نشده است.

کلامیدوفیلا پنومونیه پاتوژن انسانی می باشد. این ارگانیسم عامل مهم برونشیت پنومونی و سینوزیت می باشـد، عفونـت هـا از شخصی به شخصی به وسیله ترشحات تنفسی منتقل می شود (بـرآورد شـده کـه ۲۰۰۰۰۰ الـی ۳۰۰۰۰۰ مـورد کلامیـدوفیلا پنومونیه هر ساله اتفاق می افتد)، و در بالغین بیشتر معمول می باشد. بیش از ۵۰% افراد از نظر سرولوژی عفونت های گذشـته دارند. اکثر عفونت های کلامیدوفیلا پنومونیه بدون علامت یا ملایم هستند، سرفه و بی قراری و کسالت مـزمن و دیرپـا ایجـاد می کنند، اکثر بیماران نیازی به بستری شدن ندارند. عفونت های مجرای تنفسی شدیدتر به طور تیپیک فقط یک لـوب ریـه را درگیر می کنند. این عفونت نمی تواند از سایر پنومونی های ایجاد شده توسط مایکوپلاسما پنومونیه، لژیونلاپنوموفیلا و ویروس های تنفسی تمایز داده شوند.

نقش کلامیدوفیلا پنومونیه در بیماری آتروسکلروز مشخص شده است. کلامیدوفیلا پنومونیه مـی توانـد سـلول هـای عضـلات صاف، سلول های اندوتلیال شریان کرونری و ماکروفاژها را آلوده کرده و در آنها رشد نماید. وجود ارگانیسم همچنـین در نمونـه های بیوپسی ضایعات آترواسکلروزی به وسیله کشت، PCR ، رنگ آمیزی های ایمنوهیستولوژیک، میکروسـکوپ الکترونـی و هیبریداسیون ثابت شده است. بنابراین، ارتباط کلامیدیا پنومونیه با ضایعات آترواسکلروز روشن است. آنچه که مشخص نیسـت، در ایجاد آترواسکلروزیس می باشد. عقیده این است که بیماری از پاسخ التهابی به عفونت مـزمن نتیجـه مـی شـود، ولـی ایـن موضوع هنوز به اثبات نرسیده است.

تشخیص عفونت های کلامیدیا پنومونیه مشکل اسـت. ارگانیسـم در رده هـای سـلولی مـورد اسـتفاده بـرای ایزولـه کلامیـدیا تراکوماتیس رشد نمی کنند. هر چند کلامیدیا پنومونیه در رده سلولی HEP-2 رشد می کند، این رده سلولی در اکثر آزمایشگاه های بالینی استفاده نمی شود. تشخیص کلامیدوفیلا پنومونیه با تکنیک های اسیدنوکلئیک موفقیت آمیز بـوده اسـت و ممکـن است این تکنیک حساس ترین روش های تشخیصی در دسترس باشند.

ولی این تست ها اصولاً ابزار تحقیقاتی بوده و معمولاً به صورت تجاری در دسترس نیستند. تست های CF یا MIF می توانند به عنوان تشخیص سرولوژیک استفاده شوند. به علت این که تست CF با کلامیدیا و کلامیدوفیلا واکنش می دهد، این تسـت برای تشخیص کلامیدیا پنومونیه اختصاصی نمی باشد. تست MIF ، EB های کلامیدیا پنومونیه را به عنوان آنتی ژن استفاده می کند، بنابراین این تست اختصاصی می‌باشد.

ماکرولیدها (اریترومایسین، داکسی سیکلین) یا لووفلوکساسین به مدت ۱۴-۱۰ روز برای درمان عفونت های کلامیـدیا پنومونیـه استفاده می شوند. کنترل تماس با کلامیدیا پنومونیه، کلامیدیافیلا پسیتاسی احتمالاً مشکل می باشد زیرا بـاکتری در همـه جـا وجود دارد.

کلامیدوفیلا پسیتاسی

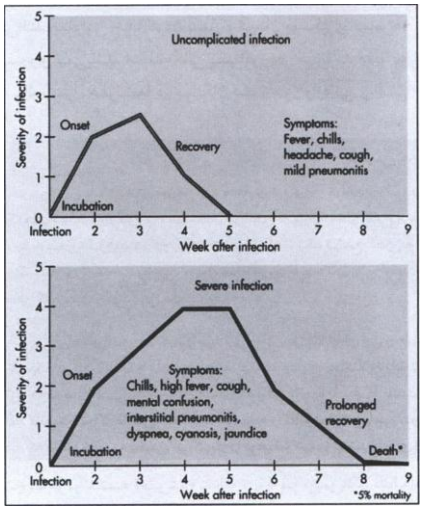
کلامیدوفیلا پسیتاسی عامل پیستاکوز (تب طوطی) می‌باشد که می تواند به انسان ها منتقل شود. بیماری اولین بار در طوطی‌ها مشاهده شده است، بنابراین پسیتاکوز نامیده شد (پسی تاکوز کلمه یونانی به معنای طوطی است). در حقیقت، مخزن طبیعی کلامیدوفیلا پسیتاسی پرنده می باشد، و بیماری به عنوان اورنیتوز اشاره شده است. (کلمه یونانی اورنیتوز به معنای پرنده) سایر حیوانات، از قبیل گوسفند، گاوها و بزها و انسان ها می توانند آلوده گردند. ارگانیسم در خون، بافت، مدفوع و پرهای آلوده پرندگان یافت می شود که ممکن است بیمار یا سالم به نظر برسند.

عفونت از طریق دستگاه تنفسی رخ می دهد، پس از آن باکتری ها به سلول های اندوتلیال کبد و طحال منتشر می شوند. ارگانیسم در این اندام ها تکثیر یافته و نکروز کانونی ایجاد می کنند. ریه و سایر ارگان ها پس از آن در نتیجه انتشار خونی آلوده می شوند. که پاسخ التهابی لنفوسیتی مشخصی را در فضاهای روده ای و آلوئولار ایجاد می کند. ادم، ضخیم شدن دیواره آلوئولار، انفیلتراسیون ماکروفاژها، نکروز و در مواردی هموراژی در این اندام ها اتفاق می افتد. پلاک های مخاطی در برونشیول ها توسعه یافته، باعث سیانوز و آنوکسی می شوند.

بطور معمول تعداد گزارش شدهٔ کمتر از برآورد واقعی شیوع بیماری می باشد زیرا: (۱) ممکن است عفونت های انسانی بدون علامت یا ملایم باشند، (۲) تماس با پرنده آلوده ممکن است مورد ظن نباشد، (۳) ممکن است سرم بیمار بهبود یافته برای این که تشخیص کلینیکی را تأیید کند جمع آوری نشود، (۴) درمان آنتی بیوتیکی ممکن است ایجاد پاسخ آنتی بادی بدن را آهسته نماید.

باکتری معمولاً از طریق تنفس مدفوع خشک پرنده، ادرار یا ترشحات تنفسی به انسان منتقل گردد. اکثر عفونت ها از تماس با پرندگان خانواده طوطی اتفاق می افتد. انتقال شخص به شخص نادر می باشد. دامپزشکان، کارکنان باغ وحش ها، فروشندگان جانوران دست آموز، و کارکنان کارخانجات، کارکنان مرغداری ها خطر بالاتری برای کسب این عفونت دارا می باشند.

بیماری پس از دوره کمون ۱۴–۵ روزه توسعه یافته و معمولاً به صورت سر درد، تب بالا، لرز، بی قراری و درد عضلانی تظاهر می کند (شکل۷–۱۹). علایم ریوی شامل سرفه بدون خلط، خس خس سینه و سفت شدن بافت ریه می باشند. درگیری سیستم عصبی مرکزی (CNS) شایع است که معمولاً شامل سردرد می باشد ولی انسفالیت، کما و مرگ ممکن است در مراحل شدیدتر درمان نشده اتفاق بیفتد. ممکن است بیماران علایم گوارشی از قبیل تهوع، استفراغ و اسهال را نشان دهند. سایر علایم سیستمیک: کاردیت، هپاتومگالی اسپلینومگالی و کراتوکنژیکتویت فولیکولار می باشند. پسیتاکوز معمولاً بر اساس یافته های سرولوژیکی تشخیص داده می شود. افزایش ۴ برابری تیتر آنتی ژن، در مراحل حاد و نقاهت بیماری با تست CF ، عفونت کلامیدوفیلا پسیتاسی را مطرح می کند، ولی تست MIF اختصاصی گونه ها باید برای تأیید تشخیص انجام گیرد. کلامیدوفیلا پسیتاسی می تواند در کشت سلولی پس از ۱۰–۵ روز انکوباسیون جدا شود، هر چند این روش در آزمایشگاه های بالینی به ندرت انجام می شود.



شکل۷–۱۹: مراحل پیشرفت عفونت کلامیدوفیلا پسیتاسی

عفونت به طور موفقیت آمیز با تتراسیکلین ها یا ماکرولیدها درمان می شود. انتقال شخص به شخص به ندرت اتفاق مـی افتـد، بنابر این جداکردن بیمار و درمان پیشگیرانه ضروری نمی باشد. بیماری پسیتاکوزیس می‌تواند فقط به واسطه کنترل عفونـت در پرندگان دست آموز وارداتی و اهلی پیشگیری گردد. چنین کنترلی می‌تواند توسط درمان پرندگان با کلروتتراسیکلین هیدروکلراید به مدت ۴۵روز محقق گردد. هیچ واکسنی برای این بیماری وجود ندارد.

خلاصه

خلاصه‌ی کلامیدیا تراکوماتیس
فیزیولوژی و ساختار
باسیل گرم منفی کوچک بدون لایه پپتیدوگلیکان در دیواره سلولی
انگل داخل سلولی اجباری
دو شکل قابل تشخیص: المنتاری بادی عفونت زا و رتیکولیت بادی غیر عفونت زا
آنتی ژن های لیپوپلی ساکاریدی مشترک در کلامیدیا و گونه های کلامیدوفیلا پـروتئین هـای غشـای خارجی اختصاصی گونه هستند.
دوبیووار مرتبط با بیماری انسانی: تراخم (با ۱۵سرووار) و لنفوگرانولوم ونروم (LGV با ۸ سرووار)
سلول های اپیتلیال استوانه ای و مکعبی غیر مـژکدار را آلوده می کند.
بیماری زایی
تکثیر داخل سلولی
ممانعت از ادغام فاگوزوم با لیزوزوم سلولی
اثرات پاتولوژیک تراخم به دلیل تکرار عفونت است.
اپیدمیولوژی
غالباً توسط تماس جنسی منتقل می شود.
تراخم چشمی انتشار جهانی دارد (در خاور میانه، شمال آفریقا و هند بسیار شایع است) در ۷ تا ۹ میلیون نفر از بیماران، خطر ابتلا به کوری را ایجاد می کند.
LGV شیوع بالایی در آفریقا، آسیا و غرب امریکا دارد.
بیماری ها
مراجعه شود به جدول۴-۱۹
تشخیص
ویژگی کشت بالا ولی نسبتاً غیر حساس
تست های آنتی ژنی (DFA و الایزا) نسبتاً غیر حساس
تست های مولکولی بسیار اختصاصی و حساس که اخیراً در دسترس هستند.
درمان، کنترل و پیشگیری
درمان LGV با تتراسایکلین ها، ماکرولیدها یا سولفامتوکسازول
درمان عفونت های چشمی یا تناسلی با آزیترومایسین یا داکسی سایکلین
درمان نوزادان با کنژنکتیویت یا پنومونی توسط اریترومایسین
تلاش برای درمان بیماران و شرکای جنسی و تماس جنسی ایمن به کنترل عفونت کمک می کند.

فصل بیستم
مایکوپلاسما و اوره‌آ پلاسما

اهداف فصل

دانشجویان با مطالعه این فصل قادر خواهند بود:

- در مورد خصوصیات ساختاری و کشت مایکوپلاسما و اوره‌آ پلاسما توضیح دهند.
- اعضای جنسهای مایکوپلاسما و اوره‌آ پلاسما را نام ببرند.
- عوامل بیماریزایی مایکوپلاسما و اوره‌آ پلاسما را شرح دهند.
- پاتوژنز و بیماریهای ناشی از مایکوپلاسما و اوره‌آ پلاسما را شرح دهند.
- روشهای تشخیص، درمان و پیشگیری عفونتهای مایکوپلاسما و اوره‌آ پلاسما را توضیح دهند.

مایکوپلاسما و اوره آ پلاسما

رده مولیکوت ها به پنج خانواده و ۲۰۰ گونه تقسیم بندی شده اند. شانزده گونه در انسان کلونیزه می شود و پنج گونه در ارتباط با بیماری در انسان است (جدول ۱-۲۰). مهم ترین گونه، مایکوپلاسما پنومونیه است (در ابتدا عامل ایتون نامیده می‌شد). مایکوپلاسما پنومونیه عامل بیماری‌های دستگاه تنفسی مثل تراکئوبرونشیت و پنومونی می باشد. مایکوپلاسما هومینیس و اوره‌آ پلاسما اوره آلیتیکوم و مایکوپلاسما ژنیتالیوم عامل بیماری‌های مجاری ادراری- تناسلی می‌باشند. این باکتریها و سایر مایکوپلاسماها که در انسان کلونیزه می‌شوند می‌توانند عوارضی مانند ناباروری، سقط خود به خودی، واژینیت، سرویسیت، اپیدیدیمیت و پروستاتیت ایجاد کنند.

فیزیولوژی و ساختمان

مایکوپلاسما و اوره آ پلاسما کوچک ترین باکتری ها با زندگی آزاد (جدول ۲-۲۰) و بدون دیواره سلولی هستند که غشای سلولی آنها حاوی استرول است. در مقابل، دیواره سلولی سایر باکتری ها (L- فرم ها) استرول ندارد. به دلیل فقدان دیواره سلولی، مایکوپلاسما به پنی سیلین و سفالوسپورین ، ونکومایسین و سایر آنتی بیوتیک های مؤثر روی دیواره سلولی، مقاوم می باشند.

جدول ۱-۲۰ مایکوپلاسما تاسیه های جدا شده از انسان

ارگانیسم	مکان	بیماری
مایکوپلاسما پنومونیه Mycoplasma pneumoniae	مجرای تنفسی	بیماری مجرای فوقانی تنفسی، پنومونی آتیپیک تراکئو برونشیت؛ ندرتاً تظاهرات خارج ریوی (قلبی، عصبی، پوستی)
مایکوپلاسما هومینیس Mycoplasma hominis	مجرای ادراری-تناسلی و مجرای تنفسی	پیلونفریت، بیماری التهاب لگن، تب پس از زایمان
مایکوپلاسما ژنیتالیوم Mycoplasma genitalium	مجرای ادراری-تناسلی	اورتریت
مایکوپلاسما فرمنتانس Mycoplasma fermentans	مجرای ادراری- تناسلی و دستگاه تنفسی	بیماری شبه آنفلوانزا، پنومونی
اوره آ پلاسما اوره آ لیتیکوم Mycoplasma urealyticum	مجرای ادراری- تناسلی و دستگاه تنفسی	اورتریت

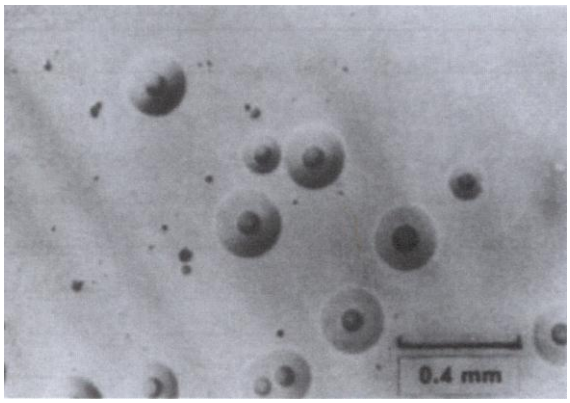
مایکوپلاسماها فیلامنت‌های پلی مورفیک هستند. بسیاری از این باکتری ها قادرند از صافی هایی با قطر ۰/۴۵میکرون که برای حذف باکتری ها استفاده می‌شود عبور کنند. علاوه بر این، مایکوپلاسما فاقد دیواره سلولی یا غشاء بین سیتوپلاسمی است؛ به این علت منشاء مایکوپلاسماها را ویروس ها می‌دانستند. این ارگانیسم ها به وسیله تقسیم دوتایی تکثیر می‌شوند (همانند سایر باکتری‌ها)، توانایی رشد در محیط های مصنوعی بدون سلول را دارند، دارای DNA و RNA می‌باشند. مایکوپلاسما بی‌هوازی اختیاری بوده (مایکوپلاسما پنومونیه هوازی مطلق است)، روی محیط های مصنوعی رشد می کنند و نیاز به استرول دارند که با اضافه کردن سرم حیوان به محیط کشت، رشد آنها تأمین می‌شود. مایکوپلاسماها رشد کندی داشته (زمان تکثیر آنها ۱ تا ۶ ساعت است) و تشکیل کلونی‌های ریزی به شکل تخم مرغ نیمرو می‌دهند (شکل ۱-۲۰).
به دلیل این که این ارگانیسم‌ها فاقد دیواره سلولی هستند؛ پروتئین‌ها و گلیکولیپیدهای غشایی تعیین کننده خصوصیات آنتی ژنی آنها می‌باشند که گاهی با بافت‌های انسانی واکنش متقاطع می‌دهند.

جدول۲-۲۰: صفات مایکوپلاسما و اوره آ پلاسما

خصوصیات	مشخصات
اندازه سلول	۰/۳ -۰/۱ میکرومتر
دیواره سلولی	ندارد
رشد در جو	بی هوازی اختیاری (مایکوپلاسما پنومونیه هوازی مطلق است)
نیازمندی غذایی	استرول
مکمل های غذایی	ویتامین، اسید آمینه، پیش سازهای اسیدنوکلئیک
سایرین	رشد در محیط فاقد سلول
همانندسازی	تقسیم دو تایی
زمان تقسیم	از ۱ تا ۶ ساعت
حساسیت آنتی بیوتیکی	
پنی سیلین ها	مقاوم
سفالوسپورین ها	مقاوم
تتراسایکلین	حساس
اریترومایسین	حساس

پاتوژنز و ایمنی

مایکوپلاسما پنومونیه پاتوژن خارج سلولی می باشد که توسط یک فاکتور پروتئینی چسبندگی اختصاصی (فاکتور اتصال پروتئینی انتهایی) به سلول های اپی تلیال تنفسی می چسبد. این پروتئین چسبندگی P1 نامیده می‌شود که به طور اختصاصی با نورامینیک اسید موجود بر سطح سلول‌های اپیتلیال (همچنین روی سطح گلبول قرمز) واکنش می‌دهد. مکانیسم این اثر سایتوپاتیک ناشناخته است. سپس سیلیاستاز رخ می‌دهد و مژک های سلول اپیتلیال از بین می‌رود. از بین رفتن این سلول ها مانع پاکسازی طبیعی مجاری هوای فوقانی شده و منجر به آلودگی دستگاه تنفسی تحتانی شده و تحریک ایجاد می‌شود. این مکانیسم عامل سرفه های پایدار در بیمار با بیماری علامت دار است. مایکوپلاسما پنومونیه به عنوان یک سوپر آنتی ژن عمل کرده و باعث تحریک سلول‌های التهابی‌ها و مهاجرت آنها به محل عفونت و ترشح سایتوکاین هایی مثل TNF-α و اینترلوکین ـ ۱ در ابتدا و سپس اینترلوکین ـ۶ می‌شود. این فرایند با پاکسازی باکتری و بروز علائم بیماری همراه است.



شکل ۱-۲۰: ایجاد کلنی بشکل تخم مرغ نیمرو در مایکوپلاسما. تمام مایکوپلاسماها به استثنای مایکوپلاسما پنومونیه این مرفولوژی را دارند. مایکوپلاسما پنومونیه هوازی مطلق است و رشد آرامی دارد. کلنی های گرانولار پس از یک هفته یا بیشتر ظاهر می‌شوند. سایر مایکوپلاسماها معمولاً در عرض ۱ تا ۴ روز رشد می‌کنند.

اپیدمیولوژی

پنومونی ناشی از مایکوپلاسما پنومونیه در سرا سر جهان رخ می‌دهد. چون شیوع پنومونی به وسیله عوامل عفونی دیگر (استرپتوکوک پنومونیه و ویروس ها) در طی ماه های سرد سال شایعتر است، پنومونی ناشی از مایکوپلاسما پنومونیه به نسبت در طی تابستان و پاییز افزایش میابد. بیماری اپیدمیک هر ۸-۴ سال گزارش می شود. بیماری بیشتر در کودکان دبستانی و نوجوانان (۵ تا ۱۵ سال) بروز می کند، در کودکان زیر ۵ سال یا افراد بالاتر از ۲۰سال غیر معمول است. عفونت در بزرگسالان سخت تر از بچه ها بوده ولی معمولاً نیازی به بستری کردن نمی باشد. عفونت به وسیله ترشحات بینی منتشر شده و نیاز به تماس نزدیک برای انتقال دارد. انتقال معمولاً در میان اعضاء یک خانواده یا هم کلاسی های مدرسه ای رخ می دهد. بیشترین حمله در میان بچه‌ها (تقریباً ۶۰٪) دیده می‌شود. دوره کمون بیماری طولانی بوده و علاوه بر این بیماری می تواند برای ماه ها در میان هم کلاسی ها در مدرسه یا اعضای خانواده پایدار باقی بماند.

کلونیزاسیون میکروارگانیسم در نوزادان به ویژه دختران با مایکوپلاسما هومینیس و مایکوپلاسما ژنیتالیوم و به طور فراوان با اوره آ پلاسما در هنگام تولد دیده شده است. عفونت های ناشی از مایکوپلاسماهای تناسلی بعد از بلوغ به خصوص در افراد فعال جنسی افزایش می یابد. تقریباً ۱۵٪ از مردان و زنان فعال جنسی با مایکوپلاسما هومینیس و ۷۵-۴۵ درصد با اوره آ پلاسما کلنیزه شده اند. ابتلا در بزرگسالان فعال جنسی بیشتر از بچه هایی است که به سن بلوغ نرسیده‌اند.

بیماری‌های کلینیکی

عفونت با مایکوپلاسما پنومونیه معمولاً بیماری خفیف در دستگاه تنفسی تحتانی ایجاد می کند. ۲ تا ۳ هفته پس از قرار گرفتن در معرض ارگانیسم تب خفیف ، سر درد ، بی حالی و سرفه های خشک ایجاد می شود. علائم پس از چند روز بدتر می شود و می‌تواند به مدت ۲ هفته و حتی بیشتر باقی بماند. در کمتر از ۱۰ درصد افراد، عفونت های شدید علامت دار در دستگاه تنفسی تحتانی دیده می شود. تراکئو برونشیت به صورت التهاب برونشیول ها همراه با انفیلتراسیون لنفوسیت ها و پلاسما سل ها رخ می دهد. پنومونی (که از آن به عنوان پنومونی آتیپیک یا پنومونی پیش رونده نام برده می‌شد) می‌تواند پیشرفت کند. در پنومونی عکس های رادیولوژی با ظاهر لکه لکه از یافته های بالینی با ارزش تر است. درد عضلانی و علائم دستگاه گوارشی شایع نیست. عوارض ثانویه عبارت است از التهاب گوش میانی، اریتم مولتی فرم (سندرم استیون- جانسون)، کم خونی همولیتیک، میوکاردیت، پریکاردیت و اختلالات عصبی. روند بهبودی آهسته است. عفونت های ثانویه زمانی رخ می دهد که سیستم ایمنی نقص داشته باشد.

نقش سایر مایکوپلاسماها در بیماری های انسانی کمتر مشخص شده است. مایکوپلاسما ژنیتالوم و اوره آلیتیکوم باعث اورتریت غیرگنوکوکی و مایکوپلاسما هومینیس باعث پیلونفریت، التهاب لگن و تب پس از زایمان می شود. اختلالات ناشی از این ارگانیسم ها بر اساس: (۱) بازیابی باکتری از نمونه های جمع آوری شده از بیمار (۲) پاسخ سرولوژی به ارگانیسم (۳) بهبودی پس از درمان با آنتی بیوتیک اختصاصی (۴) اثبات بیماری در مدل های حیوانی (۵) ترکیبی از این یافته ها،اثبات می شود. کلنیزه شدن این ارگانیسم ها و حضورشان در دستگاه تناسلی از نظر پاتوژنز مهم است.

تشخیص آزمایشگاهی

تست های تشخیصی در جدول ۳- ۲۰ خلاصه شده است.

جدول ۳-۲۰ : تست‌های تشخیصی عفونت‌های مایکوپلاسما پنومونیه

تست	ارزیابی
میکروسکوپی	مفید نیست زیرا ارگانیسم دیواره سلولی ندارد و با رنگهای معمول رنگ نمی شود.
کشت	آهسته (قبل از ۲ تا ۶ هفته مثبت نمی شود) و غیر اختصاصی است و در اکثر آزمایشگاه ها در دسترس نمی باشد.
روش‌های مولکولی	حساسیت خوبی دارد ولی اختصاصیت آن هنوز اثبات نشده. اما اگر این تست ها در دسترس باشند روشی انتخابی محسوب می شوند.
سرولوژی تثبیت کمپلمان	تیتر آنتی بادی بر علیه آنتی ژن گلیکولیپیدی در مدت ۴ هفته به حداکثر می رسد و برای ۶ تا ۱۲ ماه پایدار می ماند (حساسیت و اختصاصیت کمی دارد).
آنزیم ایمونواسی	چندین تست با حساسیت و اختصاصیت متفاوت. ارزیابی مستقیم برای شناسایی پروتئین اتصالی P1 بیشترین اختصاصیت دارد.
آگلوتینین سرد	حساسیت آن تقریباً ۶۵٪ است، اختصاصیت آن به دلیل واکنش متقاطع با سایر پاتوژن های دستگاه تنفسی (مثل EBV و سایتومگالوویروس آدنوویروس) کم است، تست معمولاً استفاده می شود ولی توصیه نمی شود.

میکروسکوپی

گرچه مایکوپلاسماها در دسته باکتری های گرم منفی طبقه بندی شده اند ولی به طور ضعیف رنگ می گیرند چرا که فاقد دیواره سلولی هستند.

کشت

مایکوپلاسما پنومونیه بر خلاف دیگر مایکوپلاسماها، هوازی مطلق است. گر چه بیشتر بیماران مقدار کمی خلط تولید می کنند اما این باکتری را می توان از شستشوی گلو یا خلط جدا کرد. نمونه بایستی در یک محیط اختصاصی حاوی سرم (استرول)، عصاره قارچ (برای فرآورده های اسید نوکلئیک)،گلوکز، معرف pH و پنی سیلین (برای جلوگیری از رشد باکتری های دیگر) کشت داده شود. رشد باکتری در محیط کشت، کند است (زمان تکثیر ۶ ساعت).

با اینکه نتیجه کشت مثبت دلیل قطعی بیماری است، ولی این روش نسبتاً غیر حساس است. در یک مطالعه ۳۶٪ باکتری ها در عرض ۲ هفته پدیدار شدند و بقیه در طول ۶ هفته رشد کردند. در مطالعه دیگری فقط ۶۴ درصد بیماران با سرولوژی مثبت در حالت حاد بیماری کشت مثبت داشتند. رشد میکروارگانیسم در محیط کشت به وسیله متابولیسم گلوکز و با وجود یک معرف pH در محیط کشت مشخص می شود.

کلنی های مایکوپلاسما پنومونیه کوچک بوده و برخلاف مورفولوژی کلنی سایر مایکوپلاسماها (تخم مرغ نیمرو) حاوی گرانول‌های هموژنیزه (بشکل توت) می‌باشد. افتراق باکتری های جدا شده به وسیله آنتی سرمهای اختصاصی انجام می‌گیرد. چون باکتری سخت رشد است و هفته‌ها زمان لازم دارد، اغلب آزمایشگاه ها کشت انجام نمی‌دهند.
مایکوپلاسما هومینیس باکتری بی هوازی اختیاری است که در عرض ۱ تا ۴ روز رشد می کند، آرژنین را متابولیزه کرده ولی گلوکز را مصرف نمی‌کند. کلونی های آن بزرگ، تیپیک و ظاهر تخم مرغ نیمرو دارند (شکل ۱– ۲۰). افتراق اختصاصی آن از مایکوپلاسماهای ژنیتال به وسیله آنتی سرم های اختصاصی صورت می‌گیرد. اوره آ پلاسما برای رشد نیازمند اوره است اما به وسیله افزایش آمونیاک حاصل از متابولیسم اوره رشد متوقف می شود. بنابراین به محیط رشد حاوی اوره باید مقدار زیادی بافر داشته باشد. ولی با این وجود پس از اولین جداسازی، باکتری ها سریعاً می‌میرند.

تکنیک‌های مولکولی

تست PCR برای شناسایی مایکوپلاسمای پاتوژن و اوره آ پلاسما استفاده می‌شود. این تست حساسیت عالی دارد ولی اختصاصیت آن به درستی مشخص نشده است، چرا که در این روش ممکن است با گونه های غیر ویرولانس که در انسان کلنیزه شده اند واکنش متقاطع داشته باشد. به علاوه PCR هنوز در دسترس تمام آزمایشگاه‌ها نیست.

سرولوژی

تست‌های سرولوژیک تنها برای مایکوپلاسما پنومونیه قابل انجام است. شناسایی مستقیم آنتی بادی بر ضد مایکوپلاسما پنومونیه به وسیله تست تثبیت کمپلمان که یک روش سرولوژی استاندارد است انجام می‌شود. اما این تست، حساسیت کمی دارد و آنتی بادی مستقیم بر ضد آنتی ژن گلیکولیپیدی غالباً به وسیله سایر گونه های مایکوپلاسماها و بافت میزبان ایجاد می‌شود. روش‌های ایمنواسی آنزیمی برای شناسایی IgM و IgG در دسترس است. در این تست‌ها از پروتئین اتصالی P1 استفاده می شود که ممکن است بسیار اختصاصی باشد، اما حساسیتی کمی در مقایسه با سایر روش‌های سلولی دارند.
واکنش های غیر اختصاصی گلیکولیپیدهای غشاء خارجی هم می توانند اندازه گیری شوند. سودمندترین آنها **آگلوتینین های سرد** می باشد (به طور مثال آنتی بادی های IgM با آنتی ژن I سطح گلبول قرمز انسان در دمای $4\ ^{\circ}C$ متصل می شود). این تست در ۶۵٪ بیماران با عفونت مایکوپلاسما پنومونیه مثبت است (به ویژه در بیماران باعلامت). این تست برای مایکوپلاسما پنومونیه غیر اختصاصی است چرا که واکنش متقاطع با ارگانیسم های دیگر دارد (مثلاً منونوکلئوز عفونی، آدنو ویروس و سایتومگالوویروس). تیتر بالای آگلوتینین سرد (۱:۱۲۸) دلیل وجود بیماری مایکوپلاسمایی می باشد.

درمان، کنترل و پیشگیری

اریترومایسین، تتراسایکلین (داکسی سایکلین) و فلوروکینولون های جدید مثل گاتی فلوکساسین، موکسی فلوکساسین به طور یکسان در درمان عفونت های مایکوپلاسما پنومونیه مؤثرند. تتراسایکلین و فلوروکینولون‌ها در بالغین مصرف می شود. مزیت تتراسایکلین این است که غالباً بر ضد سایر مایکوپلاسماها و کلامیدیا ها ی عامل اورتریت غیر گنوکوکی مؤثر هستند. بر خلاف سایر مایکوپلاسماها، مایکوپلاسما هومینیس به اریترومایسین مقاوم است و گاهی اوقات از داکسی سلین ، آزیترومایسین، تتراسایکلین و کلیندامایسین برای درمان عفونت های گونه های مقاوم استفاده می شود. اریترومایسین برای درمان اوره آ پلاسما استفاده می شود چرا که باکتری به تتراسایکلین مقاوم است.
پیشگیری از بیماری های مایکوپلاسما مشکل است. مایکوپلاسما پنومونیه به وسیله تماس نزدیک منتقل می شود. از آنجایی که بیماران معمولاً در مدت زمان طولانی آلوده می شوند جداسازی امکان پذیر نیست. واکسن های غیر فعال و زنده ضعیف شده نا امید کننده هستند. ایمنی حفاظتی ایجاد شده توسط عفونت کم است. عفونت با مایکوپلاسما هومینیس، ژنیتالیوم و اوره آ پلاسما توسط تماس جنسی منتقل می شود. بنابراین این بیماری ها می توانند با پرهیز از تماس جنسی یا استفاده از روش های مناسب، پیشگیری شوند.

خلاصه

خلاصه‌ی مایکوپلاسما پنومونیه
فیزیولوژی و ساختار کوچک ترین باکتری با زندگی آزاد، قادر به عبور از فیلترهایی با منفذ ۰/۴۵ میکرومتر. فقدان دیواره سلولی، غشا حاوی استرول که در بین باکتری ها منحصر به فرد است. رشد آرام (زمان تقسیم ۱ تا ۶ ساعت)، هوازی مطلق **ویرولانس** ادهسین به پایه مژه های سلول‌های اپیتلیال متصل می‌شود و منجر به از دست رفتن سلول‌های اپیتلیال مژه دار می‌شود. به عنوان سوپر آنتی ژن عمل کرده و موجب تحریک مهاجرت سلول های التهابی و رهایی سایتوکاین ها می شود. بیماری بدون رویداد فصلی خاصی در سراسر جهان شایع است (بر خلاف بیماری ناشی از اکثر پاتوژن های تنفسی) عفونت های اولیه در اطفال سنین ۵ تا ۱۵ سال روی می دهد اما تمام سنین به بیماری حساس هستند. از طریق استنشاق قطرات آئروسل منتقل می شود. پاتوژن مختص انسان است. **بیماری ها** عفونت‌های تنفسی فوقانی عفونت‌های مجرای تحتانی تنفسی شامل تراکئوبرونشیت و برونکوپنومونی **تشخیص** (مراجعه به جدول ۳- ۲۰) **درمان، کنترل و پیشگیری** داروی انتخابی اریترومایسین، فلوروکینولون های جدید یا تتراسایکلین، ایمنی در برابر عفونت مجدد طولانی نیست و واکسن غیر مؤثر است.

فصل بیست و یکم
باسیل های گرم منفی متفرقه،فلور میکروبی

اهداف فصل

دانشجویان با مطالعه این فصل قادر خواهند بود:

- در مورد خصوصیات ساختاری و کشت باسیل‌های گرم منفی جدید توضیح دهند.
- باسیل‌های گرم منفی جدید را نام ببرند.
- عوامل بیماریزایی باسیل‌های گرم منفی جدید را شرح دهند.
- پاتوژنز، روشهای تشخیص، درمان و پیشگیری عفونتهای ناشی از باسیل‌های گرم منفی جدید را شرح دهند.
- در مورد فلور میکروبی، انواع و نقش آنها توضیح دهند.

باسیل‌های گرم منفی متفرقه

باسیل‌های گرم منفی جدید که در پزشکی مهم هستند و تاکنون مورد بررسی قرار نگرفته‌اند، در این فصل مورد بحث قرار می‌گیرد (کادر ۱- ۲۱).

بارتونلا

در میان گروهی از باکتری‌ها که در دهه اخیر مطالعه شدند، تجزیه $16\ srRNA$ منجر به تشخیص و شناسایی جنس بارتونلا شد. در این جنس شانزده گونه وجود دارد. باکتری‌هایی هستند کوتاه، باسیلی ($1.7\mu m$ تا 0.5×1 تا 0.3) گرم منفی، هوازی با نیازمندی‌های رشدی سخت (سخت رشد). اگرچه ارگانیسم‌ها می‌توانند روی محیط بلاد آگار غنی شده رشد کنند ولی نیاز به مدت انکوباسیون ۶-۱ هفته‌ای و محیط مرطوب دارند. برای رشد اولیه نیازمند اتمسفر $37^{\circ}C$ همراه با CO_2 می‌باشد.

اعضای این جنس انواع مختلفی از حیوانات مخزن هستند، بدون این که هیچ بیماری در آنها ایجاد کنند. حشرات ناقل در بیماری‌زایی در انسان نقش دارند. به دلیل این‌که بارتونلا نمی‌تواند در میزبانان دیگر بیماری‌زا باشد، مدل حیوانی برای مطالعه پاتوژنز بیماری در دسترس نمی‌باشد.

کادر ۱- ۲۱ باسیل‌های گرم منفی متفرقه مهم

ارگانیسم	تاریخچه
بارتونلا	به نام بارتون کسی که برای اولین بار ارگانیسم را شرح داد
بارتونلا باسیلی فورمیس	باسیلی شکل
بارتونلا هنسله	هنسله به نام محقق آن دی ـ ام هنسله
بارتونلا کوینتانا	اشاره به تب پنج روزه
کاردیوباکتریوم هومینیس	اشاره به تمایل این ارگانیسم در ایجاد اندوکاردیت در انسان
کاپنوسایتوفاگا	اشاره به نیاز این ارگانیسم به دی اکسید کربن برای رشد
استرپتوباسیلوس مونیلی فورمیس	اشاره به مورفولوژی پلی مورف در این باکتری

بارتونلا باسیلی فرمیس عضو اصلی این جنس می‌باشد که منجر به بیماری بارتونلوزیس می‌شود که یک بیماری تب‌دار حاد همراه با آنمی شدید (تب اورویا) بوده و نهایتاً منجر به فرم جلدی مزمن (وروگا) می‌شود. بارتونلوزیس به پرو، اکوادور و کلمبیا محدود می‌شود و در نواحی اندمیک ناقل آن پشه خاکی از جنس لوکزومیا *tutzomyia* می‌باشد. پس از گزش حشره آلوده باکتری وارد جریان خون شده و تکثیر می‌یابد و به درون گلبول قرمز نفوذ می‌کند. این عمل منجر به افزایش شکنندگی گلبول قرمز و سهولت پاکسازی آن توسط شبکه رتیکولواندوتلیال و نهایتاً آنمی شدید می‌شود. میالژی، آرترالژیا و سردرد از علایم آن است. این حالت با گسترش ایمنی هومورال پایان می‌یابد. در فرم مزمن بارتونلوزیس ندول‌های جلدی (*1-2cm*) روی پوست ظاهر شده و ممکن است از ۲-۱ ماه تا چند ماه و سال باقی بمانند.

بارتونلا کوئینتانا عامل *تب خندق* یا (تب ۵ روزه) و شایع در طول جنگ جهانی اول بود (کادر ۲-۲۱). بیماری می‌تواند از یک حالت بدون علامت تا بیماری سخت و ناتوان کننده متغیر باشد. به طور تیپیک بیماران علائمی چون سردرد، تب، ضعف و درد در استخوان‌های طویل (به خصوص ساق پا) را دارند. تب ممکن است در فاصله‌های ۵ روزه رخ بدهد. اگرچه تب خندق منجر به مرگ نمی‌شود ولی بیماری می‌تواند سخت باشد. هیچ مخزن حیوانی برای این بیماری شناسایی نشده است. بیماری می‌تواند از شخصی به شخص دیگر از طریق شپش منتقل گردد.

اخیراً گونه بارتونلا *کوئینتانا* با بیماری *آنژیوماتوز باسیلی* مرتبط شده است (شکل ۱-۲۱) که بیماری پرولیفراتیو عروقی می‌باشد و در بیمارانی که در آنها سرکوب سیستم ایمنی صورت گرفته (افراد ایدزی) منجر به اندوکاردیت هم می‌شود. آنژیوماتوز باسیلی ناشی از بارتونلا کوینتانا ابتدا پوست، بافت زیرجلدی و استخوان‌ها را درگیر می‌کند (برخلاف بیماری ناشی از *بارتونلا هنسله*). همانند تب خندق ناقل این بیماری‌ها شپش بدن بوده و بیماری ابتدا به جمعیت‌هایی (خانواده‌هایی) که بهداشت زیر استاندارد دارند محدود می‌شود. نقش اتیولوژیک گونه کوئینتانا و دیگر گونه‌های بارتونلا در اندوکاردیت دارای کشت منفی به وسیله مطالعات سرولوژیکی صورت می‌پذیرد.

بارتونلا هنسله همچنین منجر به بیماری آنژیوماتوز باسیلی می‌گردد ولی ابتدا پوست، غدد لنفاوی یا کبد و طحال را درگیر می‌کند (هپاتیت پلیوزیس). دلیل اختلاف در گرایش به این بافت‌ها مشخص نیست. بارتونلا هنسله مانند بارتونلا کوئینتانا می‌تواند منجر به اندوکاردیت باکتریایی تحت حاد شود. بارتونلا هنسله مسئول بیماری پنجه گربه می‌باشد، این بیماری در اثر تماس با گربه حادث می‌شود (مثلاً: خراشیدن، گاز گرفتن، تماس با کک‌های گربه). به طور تیپیک بیماری خراش گربه عفونت بی‌خطر در بچه‌ها بوده که خصوصیات آن آدنوپاتی مزمن غدد لنفاوی در محل آسیب می‌باشد. گرچه باسیل می‌تواند در بافت غدد لنفاوی دیده شود، کشت این ارگانیسم معمولاً منفی می‌باشد. تشخیص قطعی بر پایه علائم و شواهد سرولوژی استوار است. بارتونلا هنسله می‌تواند از طریق خون تهیه شده از بیماران دارای نقص سیستم ایمنی که دارای باکتریمی مزمن هستند (کشت‌ها به مدت ۳ هفته یا بیشتر انکوبه شوند)، جدا شود (شکل ۲-۲۱).

دلیل این که این ارگانیسم را برخلاف دو بیماری دیگر می‌توان از کشت جدا نمود هنوز معلوم نمی‌باشد. درمان عفونت‌های بارتونلا پیچیده بوده چرا که اطلاعات اندکی درباره حساسیت ارگانیسم در دسترس است. بیماری خراش گربه به درمان ضدمیکروبی جواب نمی‌دهد. تب خندق، آنژیوماتوز باسیلی، هپاتیت پلیوزیس و اندوکاردیت می‌توانند با جنتامایسین به تنهایی یا با اریترومایسین درمان گردند. سفالوسپورین‌ها با طیف گسترده (وسیع‌الطیف) به نظر می‌رسد که مؤثر باشند و اریترومایسین یا داکسی سیکلین می‌توانند به طور موفقیت‌آمیز استفاده گردند. اما مصرف آنتی بیوتیک‌های باکتریواستاتیک با عود بیماری در ارتباط می‌باشند. پنی‌سیلین‌های مقاوم به پنی‌سیلیناز، سفالوسپورین‌های نسل اول و کلیندامایسین در شرایط آزمایشگاهی فعال نمی‌باشند. شیوع عفونتهای بارتونلا در افراد آلوده به *HIV* کاهش پیدا کرده، چرا که این بیماران به طور معمول از اریترومایسین یا کلاریترومایسین برای جلوگیری از عفونت با مایکوباکتریوم اویوم استفاده می‌کنند.

کادر ۲-۲۱ خلاصه‌ای از موارد بالینی

بارتونلا کویینتانا

تب خندق: بیماری با سردرد شدید، تب، ضعف و درد استخوان‌های بلند همراه است. تب در فاصله ۵ روز بهبود می‌یابد.

آنژیوماتوز باسیلی: بیماری پرولیفراتیو عروق در بیماران ضعیف از نظر ایمنی با درگیری پوست، بافت‌های زیرجلدی و استخوان‌ها همراه است.

اندوکاردیت تحت حاد: عفونت ملایم اما پیشرونده اندوکاردیوم.

بارتونلا هنسله

آنژیوماتوز باسیلی: با درگیری پوست، غدد لنفاوی یا کبد و طحال همراه است.

اندوکاردیت تحت حاد: مشابه بارتونلا کویینتانا.

بیماری پنجه گربه: لنفادنوپاتی ناحیه‌ای مزمن مرتبط با چنگ زدن گربه می‌باشد.

کاردیوباکتریوم هومینیس

اندوکاردیت تحت حاد: مشابه بارتونلا کویینتانا.

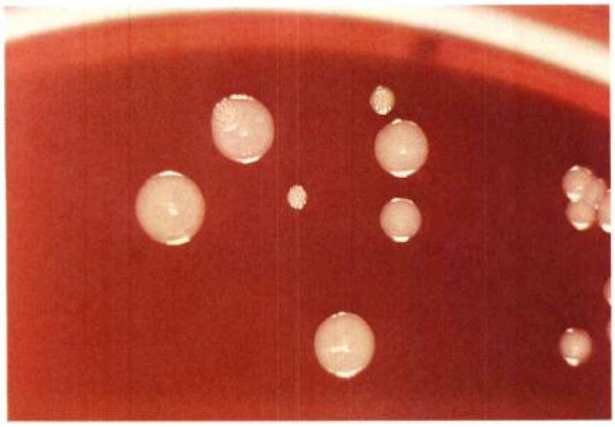
گونه‌های کاپنوسایتوفاگا

عفونت‌های فرصت‌طلب: انواع متعددی از عفونت‌ها شامل پریودونتیس، باکتریمی و اندوکاردیت (از گونه‌های تخمیر کننده کند رشد ۱ یا *DF-1* ، زخم‌های حاصل از گازگرفتگی سگ یا گربه (از گونه‌های *DF-2*).

استرپتوباسیلوس مونیلی فورمیس

تب گازگرفتگی موش: تب نامنظم، سردرد، لرز، درد عضلانی و درد مفاصل مرتبط با گازگرفتگی جوندگان، فارنژیت و استفراغ مرتبط با تماس باکتری با غذا یا آب.

شکل ۱-۲۱. ضایعات پوستی از آنژیوماتوز باسیلی به دلیل بارتونلا هنسله



شکل ۲-۲۱. باسیلوس هنسله رشد روی بلاد آگار
به دو نوع کلونی توجه کنید.

کاردیوباکتریوم

کاردیوباکتریوم هومینیس به باکتری‌هایی گفته می‌شود که منجر به اندوکاردیت در انسان می‌شوند و تنها عضو این جنس می‌باشد. باسیل‌های گرم منفی غیرمتحرک، کوچک ($2\eta m$ تا 1×1) و گاهی پلی‌مورفیسم، تخمیر اندول و اکسیداز مثبت و کاتالاز منفی می‌باشند و در مجرای تنفسی فوقانی ۷۰٪ افراد سالم وجود دارد. اندوکاردیت اولین بیماری انسانی حادث شده به وسیله این باکتری می‌باشد.

اگرچه اندوکاردیت ناشی از کاردیوباکتریوم هومینیس غیرمعمول است، بسیاری از عفونت‌های مشابه به دلیل ویرولانس پایین این ارگانیسم و رشد آهسته آن در شرایط آزمایشگاهی تشخیص داده نمی‌شود. بیشتر بیمارانی که دچار اندوکاردیت ناشی از این باکتری شده‌اند از قبل ابتلا به بیماری قلبی، تاریخچه‌ای از بیماری دهانی یا دندانی قبل از گسترش علائم کلینیکی داشته‌اند. ارگانیسم‌ها قادرند از طریق اوروفارنکس وارد جریان خون شده و به بافت آسیب دیده قلب متصل شده و به آهستگی تکثیر یابد. بیماری به صورت تحت حاد بوده و دارای علائمی به صورت تیپیک می‌باشد. عوارض بیماری نادر بوده و بیمار پس از یک دوره درمان مناسب آنتی‌بیوتیکی به طور کامل بهبود می‌یابد.

جداسازی باکتری از خون به وسیله کشت تشخیص اندوکاردیت را قطعیت می‌بخشد. ارگانیسم در کشت به آهستگی رشد می‌کند. ارگانیسم برای رشد نیاز به CO_2 و رطوبت داشته که کلنی‌های ریز ($1mm$) روی بلادآگار و شکلات آگار پس از ۳ روز انکوباسیون ظاهر می‌شوند. ارگانیسم نمی‌تواند روی محیط مکانیکی و یا دیگر محیط‌های انتخابی که برای باسیل‌های گرم منفی به کار می‌روند رشد می‌کند. کاردیوباکتریوم هومینیس می‌تواند از روی خواص رشد، خصوصیات مورفولوژیکی و تست‌های بیوشیمیایی تشخیص داده شود. کاردیوباکتریوم هومینیس نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها حساس بوده و بیشتر عفونت‌های ناشی از آن به طور موفقیت‌آمیز با پنی‌سیلین یا آمپی‌سیلین به مدت ۶-۲ هفته درمان می‌شوند. اندوکاردیت ناشی از کاردیوباکتریوم هومینیس معمولاً به آن مقاوم است.

کاپنوسایتوفاگا

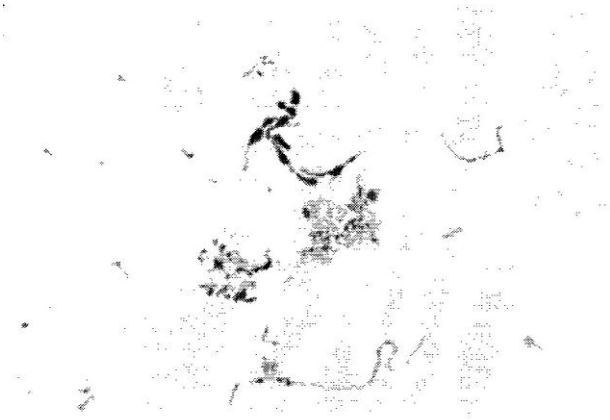
اعضای این جنس باسیل‌های گرم منفی رشته‌ای قادر به رشد در شرایط هوازی و بی‌هوازی و در حضور CO_2 می‌باشند. این جنس به دو گروه تقسیم می‌شوند: (۱) تخمیرکننده‌های کند رشد *DF-2)1* که شامل ۵ گونه می‌باشد[۱]. (۲)تخمیرکننده‌های کندرشد *DF-2)2* که شامل ۲ گونه است. *DF-1* در اوروفارنکس انسان کلونیزه شده و با پریودونتیس، باکتریمی و به ندرت اندوکاردیت مرتبط است و *DF-2* در اوروفارنکس گربه و سگ کلونیزه شده و با زخم‌های گازگرفتگی در ارتباط می‌باشد.

[۱] Dysgonic fermenter

سپسیس‌های شدید کاپنوسایتوفاگا می‌تواند در بیمارانی که اسپلنکتومی کرده‌اند یا دچار اختلال عملکرد کبد می‌باشند (سیروز) رخ دهد. اکثر عفونت‌های کاپنوسایتوفاگا می‌توانند با سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف، فلوروکوینولون‌ها یا پنی‌سیلین درمان می‌شود. سوش‌ها به طور تیپیک مقاوم به آمینوگلیکوزیدها می‌باشند.

استرپتوباسیلوس

استرپتوباسیلوس مونیلی فرمیس عامل بیماری تب گازگرفتگی موش می‌باشند. مونیلی فرمیس طویل، ریز ($5\eta m$ تا 1×0.5 تا 0.1) و گرم منفی بوده که به طور ضعیف رنگ گرفته و در محیط‌های کهنه خاصیت پلی‌مورفیسم دارد. گرانول‌ها همانند تسبیح دیده می‌شوند (شکل ۳-۲۱).



شکل ۳-۲۱. رنگ‌آمیزی گرم از استرپتوباسیلوس مونیلی فورمیس
به اشکال پلی مورفیک و تورم‌های تاولی دقت کنید.

باکتری در نازوفارنکس موش و دیگر جوندگان کوچک و همچنین حیواناتی که از جوندگان تغذیه می‌کنند (مثل سگ و گربه) دیده می‌شود. در معرض قرار گرفتن با رت، موش و آلودگی آب و غذا باعث عفونت استرپتوباسیلوس می‌شود.

عفونت انسانی ناشی از گازگرفتگی جوندگان (تب گاز گرفتگی خرگوش) یا مصرف آب و غذاهای آلوده (تب هاورهیل) است. پس از طی دوره کمون ۲ تا ۱۰ روز علائم به صورت تب منظم، سردرد، لرز، میالژیا و آرترالژی مشخص می‌شود. بعد از چند روز راش‌های ماکولوپاپولار ظاهر می‌شود. در صورت عدم درمان عود و بازگشت سردرد، آرترالژی و اختلالاتی نظیر کاردیت، مننژیت، پنومونی دیده می‌شود. استفراغ و فارنژیت از علائم تب هاورهیل است (نام‌گذاری به دلیل اپیدمی در منطقه هاورهیل بوده است).

خون و مایعات مفصلی برای جداسازی استرپتوباسیلوس مونیلی فورمیس استفاده می‌شود. ارگانیسم می‌تواند روی محیط‌های مغذی حاوی ۱۵٪ خون، ۲۰٪ سرم اسب یا گوساله یا ۵٪ مایع آسیت رشد کند. مونیلی فورمیس رشد آهسته داشته و در حداقل ۳ روز رشد می‌کند. موقعی که روی محیط مایع رشد می‌کند به صورت توپ بدمینتون[1] و روی آگار به صورت کلنی‌های گرد کوچک با ظاهری شبیه به تخم‌مرغ نیمرو دیده می‌شود. تشخیص ارگانیسم‌ها مشکل است زیرا از لحاظ بیوشیمیایی غیرفعال بوده گرچه از گلوکز و کربوهیدرات اسید تولید می‌کند. روش قابل قبول برای شناسایی استفاده از سکانس ژنی $16\ srRNA$ است. تست‌های سرولوژی که می‌توانند آنتی‌بادی‌های ضد استرپتوباسیلوس را شناسایی کنند در آزمایشگاه‌های رفرانس مورد استفاده قرار می‌گیرد. تیتر $\frac{1}{80} \geq$ یا افزایش چهار تیتر به عنوان تیتر مثبت در نظر گرفته می‌شود. باکتری به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها حساس است مثل پنی‌سیلین (که بر ضد دیواره سلولی فعال نیست) و داکسی‌سایکلین.

[1] Puffballs

فلور میکروبی طبیعی در بدن انسان

واژه فلور میکروبی طبیعی، مشخص کننده جمعیتی از میکروارگانسیم ها است که در پوست و غشای مخاطی اشخاص سالم و طبیعی استقرار یافته اند. در زمینه حضور فلور ویروسی طبیعی در انسان، شک و تردید وجود دارد.

پوست و غشاهای مخاطی، همواره انواعی از میکروارگانیسم ها را حمل می کنند که در دو گروه بزرگ قرار میگیرند: (۱) فلور میکروبی مقیم، شامل انواع ثابتی از میکروگانیسم ها که در یک ناحیه معین از بدن و در یک سن خاص یافت می شود؛ اگر این فلور میکروبی دستکاری شود، بلافاصله جایگزین می گردد. (۲) فلور میکروبی موقت ، که میکروارگانیسم های بیماریزا و یا بالقوه بیماریزا را شامل می گردد . این فلور میکروبی از محیط بیمار سرچشمه می گیرد اما باعث ابتلاء به بیماری نمی شود بلکه برای ساعت ها ، روزها و یا هفته ها در پوست یا غشاهای مخاطی لانه گزینی میکند ولی به طور دائم استقرار نمی یابد. اگر فلور میکروبی مقیم منتشر شود ممکن است لانه گزینی کرده ، تکثیر یافته و موجب ابتلاء به بیماری شود. ارگانیسمهایی که بطور شایع از نمونه های نواحی متفاوت بدن جدا سازی می گردند به عنوان فلور میکروبی طبیعی در نظر گرفته می شوند. طبقه بندی فلور میکروبی طبیعی در جدول ۳-۲۱ فهرست شده است.

به نظر می رسد میکروارگانیسم‌هایی که می‌توانند در آزمایشگاه کشت داده شوند فقط بخشی از فلور میکروبی موقت یا فلور میکروبی دایم هستند. اگر از واکنش زنجیره پلیمراز، برای تکثیر RNA ریبوزمی $16S$ باکتری استفاده شود، بسیاری از باکتری‌هایی را می توان شناسایی کرد که تاکنون ناشناخته مانده‌اند. امکان شناسایی چنین باکتری هایی در ترشحات واژن در واژینوز باکتریایی وجود دارد. احتمالاً تعداد گونه‌هایی که فلورمیکروبی طبیعی را می‌سازند بسیار بیشتر از تعدادی است که تاکنون شناخته شده اند. بنابراین، شناختی که ما از فلورمیکروبی طبیعی داریم ، در حال تغییر است. به همین ترتیب، میکروارگانیسم‌هایی که قبلاً شناخته نشده یا به عنوان فلور میکروبی طبیعی بودند، احتمالاً با ابتلاء به بیماری ارتباط دارند.

جدول ۳-۲۱ فلور طبیعی باکتریایی

پوست	استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس، استافیلوکوکوس اورئوس (با تعداد کم)، گونه‌های میکروکوک، گونه‌های غیر بیماریزای نیسریا، استرپتوکوکهای آلفا همولیتیک و غیر همولیتیک، دیفتروئیدها، گونه‌های پروپیونی باکتریوم، گونه‌های پیتواسترپتوکوک، تعداد اندکی از بقیه ارگانیسم‌ها (گونه‌ها کاندیدها، گونه‌های اسینتوباکتر و غیره).
حلق-بینی (نازوفارنکس)	مقادیر زیادی از باکتری‌های زیر: دیفتروئیدها ، گونه‌های غیر بیماری زای نیسریا ، استرپتوکوک‌های آلفاهمولیتیک، استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس، استرپتوکوک‌های غیر همولیتیک بی‌هوازی‌ها (گونه های بسیار زیادی که امکان فهرست کردن آنها وجود ندارد: تعدادی از گونه های پرووتلا ، کوکسی‌های بی‌هوازی، گونه‌های فوزوباکتریوم و غیره). مقادیر کمتری از ارگانیسم‌های در همراهی با ارگانیسم های بالا: مخمرها، گونه های هموفیلوس، پنوموکوک ها، استافیلوکوکوس اورئوس، باسیل های گرم منفی ، نیسریا مننژیتیدیس.
سیستم گوارش و رکتوم	انواع خانواده انتروباکتریاسه به غیر از سالمونلا، شیگلا و یرسینیا، ویبریو و گونه های کمپیلوباکتر. باسیل‌های گرم منفی فاقد قدرت تخمیر دکستروز، انتروکوک ها، استرپتوکوک های آلفا همولیتیک و غیر همولیتیک، دیفتروئیدها، استافیلوکوکوس اورئوس در تعداد اندک ، مخمرها در تعداد کم، بیهوازی ها در تعداد زیاد تعداد زیادی از باکتری های: گونه‌های کورینه باکتریوم ، گونه‌های لاکتوباسیل، استرپتوکوکهای آلفا-همولیتیک و غیر همولیتیک گونه‌های غیر بیماری زای نیسریا. میکروارگانیسم هایی در ترکیب که اهمیت ندارند: انتروکوک‌ها، انتروباکتریاسه و دیگر باسیل‌های گرم منفی، استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس، کاندیدا آلبیکانس، مخمرها و غیره.
سیستم تناسلی	بی‌هوازی‌ها (در تعداد بسیار زیاد)، بی‌هوازی هایی که ممکن است اهمیت داشته باشند: پرووتلا، کلستریدیوم و گونه‌های پپتواسترپتوکوک.

نقش فلور میکروبی مقیم

میکرو ارگانیسم هایی که بـه طـور ثابـت در سـطوح بـدن وجـود دارنـد، بصـورت هـم سـفرگی (کمنسـال) زنـدگی مـی کننـد . میـزان تجمع آنها در یک ناحیـه معـین بـه فاکتورهـای فیزیولوژیـک متفـاوتی از قبیـل درجـه حـرارت، رطوبـت و وجـود پـاره ای مـواد غـذایی و عوامل مهـار کننـده بسـتگی دارد. حضـور ایـن میکروارگانیسـم هـا نقـش حیـاتی نـدارد، چـرا کـه حیوانـات "فاقـد میکروارگانیسـم" مـی تواننـد بـه زنـدگی خـود ادامـه دهنـد. در برخـی از نـواحی بـدن ، فلـورمیکروبی مقـیم، نقـش مـوثری در نگهـداری سـلامت و عملکـرد طبیعـی دارد. اعضـای فلـورمیکروبی مقـیم در سیسـتم گـوارش، ویتـامین K را سـنتز کـرده و در جـذب ترکیبـات غـذایی همکاری می کننـد. در غشـاهای مخـاطی و در پوسـت، فلـور میکروبـی مقـیم ممکـن اسـت از لانـه گزینـی بـاکتری هـای بیمـاری زا جلـوگیری کـرده و از راه پدیـده "تـداخل عمـل باکتریـایی" از بـروز بیماریهـای احتمـالی پیشـگیری کننـد. مکانیسـم تـداخل عمـل باکتریایی آشکار نیست. این پدیده ممکـن اسـت مربـوط بـه رقابـت بـاکتری هـا بـرای گیرنـده هـا یـا جایگـاه هـای اتصـال در سـلول های میزبان، رقابـت بـرای ترکیبـات غـذایی، مهـار رقـابتی بـرای برداشـت محصـولات متابولیـک یـا سـمی و مهـار رقـابتی بـا تولیـد آنتی بیوتیک ها یا باکتریوسین هـا، و یـا سـایر مکانیسـم هـا باشـد. سـرکوب فلـور طبیعـی باعـث پدیـد آمـدن جایگـاه مناسـبی بـرای ارگانیسم های محیطی و یا دیگر ارگانیسمها در سایر نقـاط بـدن مـی گـردد. ایـن ارگانیسـم هـا بـه عنـوان فرصـت طلـب رفتـار کـرده و ممکن است باعث بیماری شوند.

به عبارت دیگر، در بعضی از شرایط خـاص اعضـای فلـور طبیعـی سـبب بیمـاری مـی‌شـوند. ایـن ارگانیسـم هـا بـه لحـاظ محـدودیت هـایی کـه در محـیط وجـود دارد، بـه صـورت غیـر تهـاجمی سـازگاری یافتـه انـد. اگـر ایـن میکروارگانیسـم هـا از محـدودیت هـای محیطی خارج شده و در درون جریان خـون یـا بافتهـا وارد شـوند مـی تواننـد بیمـاریزا باشـند. بـرای مثـال ، اسـترپتوکوک هـای گـروه ویریدانس شـایع تـرین ارگانیسـم هـای فلـورمیکروبی مقـیم در سیسـتم تنفسـی فوقـانی هسـتند. اگـر تعـداد زیـادی از ایـن ارگانیسـم ها، در هنگام کشیدن دنـدان و یـا جراحـی لـوزه بـه گـردش خـون وارد شـوند مـی‌تواننـد در دریچـه هـای آسـیب دیـده یـا مصـنوعی قلـب کاشـته شـده و انـدوکاردیت عفـونی ایجـاد نماینـد. در جراحـت هـای خفیـف (بـرای نمونـه، کشـیدن دنـدان و یـا مسـواک زدن شدید) تعداد کمی از ارگانیسم هـا بـه طـور مـوقتی در گـردش خـون وارد مـی‌شـوند. گونـه هـای باکتریوئیـد، شـایعترین بـاکتری هـای مقیم در روده بزرگ هستند که در آنجا کـاملاً بـی‌آزارنـد امـا اگـر بـه دنبـال جراحـت هـا در فضـای پریتـوئن و یـا در بافـت‌هـای لگـن (همـراه بـا بـاکتری هـای دیگـر) وارد شـوند بـروز چـرک و بـاکتریمی را بـه همـراه خواهنـد داشـت . مثالهـای دیگـری در ایـن زمینـه وجـود دارد امـا در هـر حـال نکتـه مهـم آن اسـت کـه فلـور میکروبـی مقـیم، بـی‌آزار بـوده و در جایگـاه طبیعـی خـود و در صـورت سلامت در سیستم های دفاعی میزبان، مفید نیز هستند.

فلور طبیعی پوست

بـه لحـاظ مجـاورت و تمـاس مـداوم بـا محـیط، پوسـت بـدن حـاوی میکروارگانیسـم هـای مـوقتی اسـت. در هـر حـال، در منـاطق اناتومیک متفاوت بدن، فلورمیکروبی مقـیم ثابـت شـناخته شـده ای وجـود دارد کـه تحـت تـاثیر ترشـحات، عـادات خـاص در پوشـیدن لباس و یا مجاورت با غشاهای مخاطی(دهان، بینی و نواحی پرینه) قرار می گیرد.

باسـیل هـای دیفتروئیـد هـوازی و بیهـوازی (ماننـد کورینـه بـاکتریوم ، پروپیـونی بـاکتریوم) اسـتافیلوکوک هـای هـوازی و بیهـوازی غیـر همولیتیـک (اسـتافیلوکوکوس اپیدرمیـدیس، گـاهی اسـتافیلوکوکوس اورئـوس و گونـه هـای پپتواسـترپتوکوک) باسـیل هـای گرم مثبت هوازی اسپوردار که بـه فراوانـی در هـوا، آب و خـاک یافـت مـی شـوند؛ اسـترپتوکوک هـای آلفـا همولیتیـک (اسـترپتوکوک هـای ویریـدانس) و انتروکـوک هـا (گونـه هـای انتروکوکـوس) و باسـیل هـای کـولیفرم گـرم منفـی و اسـینتوباکترها بـارزترین میکروارگانیسم های مقـیم در پوسـت هسـتند . قـارچ هـا و مخمرهـا اغلـب در چـین هـای پوسـت یافـت مـی شـوند و مایکوبـاکتریوم های غیـر بیمـاریزا و اسیدفسـت در منـاطق غنـی از چربـی(گـوش خـارجی، اعضـای تناسـلی) حضـور دارنـد. از میـان فاکتورهـایی کـه در حـذف میکروارگانیسـم هـای غیـر مقـیم از سـطح پوسـت اهمیـت دارنـد ، کـاهش pH، اسـیدهای چـرب در ترشـحات غـده هـای

چربی و وجود لیزوزیم هستند. عرق ریـزی شـدید، شستشـوی بـدن و اسـتحمام، هـیچ کـدام نمـی تواننـد فلـور طبیعـی مقـیم را حـذف کنند و یـا ایـن کـه بـه طـور قابـل تـوجهی تعـداد آن را تغییـر بدهنـد. در شستشـو بـا صـابون هـای حـاوی هگزاکلـروفن و یـا دیگـر ضدعفونی کننده ها، تعداد میکروارگانیسم های سـطحی ممکـن اسـت کـاهش یابـد امـا حتـی اگـر بـه طـور کامـل از تمـاس بـا دیگـر نواحی پوست و یا تماس با محیط پرهیـز شـود، بـی درنـگ فلـورمیکروبی از غـده هـای چربـی و عـرق سرچشـمه گرفتـه و دوبـاره بـه سرعت جایگزین می شود. استفاده از یک پانسمان بسـته باعـث افـزایش شـدید در کـل جمعیـت میکروبـی مـی شـود. بـی هـوازی هـا و بـاکتری هـای هـوازی اغلـب در مجـاورت بـا یکـدیگر، عفونـت هـای سینرژیسـمی (گـانگرن، التهـاب فاسـیای همـراه بـا نکـروز، سلولیت) را در پوست و بافت هـای نـرم موجـب مـی شـوند . در اغلـب مـوارد، بـاکتری هـا بخشـی از فلـور طبیعـی هسـتند. از آنجـایی که معمولاً مخلـوطی از ارگانیسـم هـا شـرکت دارنـد ، معرفـی کـردن یـک ارگانیسـم خـاص بـه عنـوان مسـئول ضـایعه پـیش رونـده امکان پذیر نیست.

فلورطبیعی دهان و سیستم تنفسی فوقانی

در فلـور میکروبـی بینـی، کورینـه بـاکتریوم هـا، اسـتافیلوکوک هـا (اسـتافیلوکوکوس اپیدرمیـدیس ، اسـتافیلوکوکوس اورئـوس) و استرپتوکوک هـا حضـور دارنـد. در بـدو تولـد ، غشـاهای مخـاطی دهـان و گلـو اسـتریل هسـتند امـا ممکـن اسـت در هنگـام عبـور از کانال زایمـانی بـه وسـیله میکروارگانیسـم هـای واژن، آلـوده شـوند. در مـدت زمـان ۱۲-۴ سـاعت پـس از تولـد، اسـترپتوکوک هـای ویریـدانس بـه عنـوان بـارزترین اعضـای فلـور میکروبـی مقـیم اسـتقرار یافتـه و بـرای تمـام عمـر بـاقی مـی ماننـد. آنهـا احتمـالاً از سیستم تنفسی مـادر و اطرافیـان منشـاء مـی گیرنـد. در اوایـل زنـدگی، اسـتافیلوکوک هـای هـوازی و بـی هـوازی، دیپلوکـوک هـای گرم مثبت، دیپلوکوک هـای گـرم منفـی (نیسـریا، موراکسـلاکاتارالیس)، دیفتروئیـد هـا و گـاهی لاکتوباسـیل هـا اضـافه مـی شـوند. در هنگـامی کـه دنـدان هـا شـروع بـه جوانـه زدن مـی کننـد، گونـه هـای پـرووتلا(بـه ویـژه پـرووتلا ملانینوژنیکـا)، گونـه هـای فوزوباکتریوم، گونه های روتیـا و گونـه هـای کاپنوسـیتوفاگا، همـراه بعضـی از ویبریوهـای بـی هـوازی و لاکتوباسـیل هـا اسـتقرار مـی یابند. به طور طبیعی، گونـه هـای آکتینومیسـس در بافـت لـوزه و بافـت لثـه (در افـراد بـالغ) مشـاهده مـی شـوند و تـک یاختـه هـای متنوعی نیز ممکن اسـت حضـور داشـته باشـند . مخمرهـا (گونـه هـای کاندیـدا) نیـز در دهـان وجـود دارنـد. در گلـو و تراشـه ، فلـور میکروبی مشـابهی اسـتقرار مـی یابـد امـا در بـرونش هـای طبیعـی، تعـداد محـدودی از بـاکتری هـا یافـت مـی شـوند. بـرونش هـای کوچک و حبابچه ها بـه طـور طبیعـی اسـتریل هسـتند. در سیسـتم تنفسـی فوقـانی بـه ویـژه در گلـو، اسـترپتوکوکهای غیرهمولیتیـک، اسـترپتوکوکهای آلفاهمولیتیـک و نیسـریاها، ارگانیسـم هـای غالـب هسـتند. اسـتافیلوکوکها، دیفتروئیـدها، هموفیلـوس، پنوموکـوک ها، مایکوپلاسما و پرووتلا نیز یافت می شوند.

در اغلب موارد ، عفونت های دهـان و سیسـتم تنفسـی مربـوط بـه بـی هـوازی هـا اسـت . عفونـت هـای اطـراف دنـدان، آبسـه هـای اطراف دنـدان، سـینوزیت و ماسـتوئیدیت ترجیحـاً ممکـن اسـت مربـوط بـه پـرووتلا ملانینوژنیکـا ، فوزوبـاکتریوم و پپتواسـتروپتوکوک هـا باشـد. آسپیراسـیون بـزاق (حـاوی $۱۰^{۲}$ ارگانیسـم از بـاکتری هـای بـی هـوازی و هـوازی) امکـان دارد عـاملی بـرای ابـتلای بـه پنومونی همراه با نکروز، آبسه های ریه و عفونت چرکی فضای جنب باشد.

نقش فلورطبیعی دهان در پوسیدگی های دندان

در هنگام پوسیدگی دنـدان ، تخریـب دنـدان در سـطح آن آغـاز شـده و بـه سـمت ریشـه دنـدان، پیشـروی مـی کنـد . در ابتـدا سـطح تاج دندان که کاملاً فاقد سـلول اسـت، مـواد معـدنی خـود را از دسـت مـی دهـد. ایـن تغییـرات مربـوط بـه تـاثیر محصـولات اسـیدی است که در جریان فرآیند تخمیر باکتریایی تولیـد مـی شـود. تجزیـه مینـا و سـیمان بـین سـلولی کـه در مراحـل بعـدی رخ مـی دهـد ، مربوط به هضم بافت هم بند پروتئینی توسط باکتری ها است.

اولین مرحله اساسی در تولید پوسیدگی دندان، تشکیل یک پلاک بر سطح صاف و سخت تاج دندان است. در این پلاک ، ترجیحاً رسوب ژلاتینی از گلوکان هایی با وزن مولکولی بالا وجود دارد که با کمک آن باکتری های تولید کننده اسید، به سطوح تاج دندان می چسبند. پلیمرهای کربوهیدراتی (گلوکان) ترجیحاً توسط استرپتوکوک ها (استرپتوکوکوس موتانس، پپتواستریتوکوک ها) و احتمالاً آکتینومیست ها تولید می شوند. دیده شده که یک ارتباط تنگاتنگ میان حضور استرپتوکوکوس موتانس و بروز پوسیدگی بر روی نواحی خاصی از تاج دندان وجود دارد. دومین مرحله در بروز پوسیدگی، تشکیل مقادیر زیاد اسید (PH<5) است که از تخمیر کربوهیدرات ها به وسیله استرپتوکوک ها و لاکتوباسیل های موجود در پلاک تولید می شود. غلظت های بالای اسید موجب از دست رفتن ترکیبات معدنی در اتصالات تاج دندان شده و پوسیدگی دندان آغاز می شود.

در حیوانات تجربی که فاقدمیکروارگانیسم هستند، استرپتوکوک های ایجاد کننده پوسیدگی می توانند تشکیل پلاک و پوسیدگی دندان را ایجاد کنند. به منظور سنتز پلیمرهای غیر محلول گلوکان که تحت تاثیر آنزیم های گلوکوزیل ترانسفر از به وجود می آیند، باکتری ها به سطوح صاف دندان متصل می گردند (احتمالاً به نظر می رسد پلیمرهای کربوهیدرات در اتصال یافتن بعضی از استرپتوکوک ها به سطوح اندوکارد قلب مشارکت داشته باشند). دیگر اعضای فلور دهان از قبیل ویلونلا ممکن است با گلوکوزیل ترانسفرازهای استرپتوکوک سالیواریوس در بزاق کمپلکس تشکیل داده و سپس پلیمرهای کربوهیدراتی غیر محلول در آب را سنتز کنند و به این ترتیب به سطوح دندانها اتصال یابند. چسبندگی ممکن است باواسطه آنتی بادی IgA ترشحی بر ضد استرپتوکوکوس موتانس شروع شود . بعضی از دیفتروئیدها و استرپتوکوک هایی که لوان تولید می کنند، می توانند باعث آسیب بافت نرم در شکل اختصاصی شده و آسیب استخوان که مشخصه بیماری اطراف دندان است را به همراه داشته باشند. ارگانیسم های لیز کننده پروتئین (پروتئولیتیک) از قبیل آکتینومیست ها و باسیل ها، نقشی در عملکرد میکروبی بر روی مینای دندان دارند که بعد از آسیب تاج دندان، اتفاق می افتد. بروز پوسیدگی دندان به فاکتورهای ژنتیکی، هورمونی، تغذیه ای و بسیاری از فاکتورهای دیگر بستگی دارد . کنترل پوسیدگی از راه برداشتن پلاک دندانی ، محدودیت مصرف سوکروز، تغذیه مناسب همراه با مصرف مقادیر کافی پروتئین و کاهش تولیداسید در دهان از راه کاهش کربوئیدرات ها در رژیم غذایی و پاکیزه کردن مرتب دندان ها ، امکان پذیر می شود. تجویز موضعی فلورایـد بر روی دندان ها و یا وارد کردن آن در آب ، موجب افزایش مقاومت تاج دندان در برابر اسید می شود. کنترل بیماری های دندان از راه برداشت پلاک سخت (رسوب کلسیفیه شده) و رعایت بهداشت دهان ، امکان پذیر می گردد.

پلاک های اطراف دندان در ناحیه لثه، سرشار از ارگانیسم هایی از قبیل بی هوازی ها هستندکه به ندرت در جاهای دیگر یافت می شوند. در حالی که آنها ممکن است در بیماری های دندان و تخریب بافت شرکت داشته باشند، می توانند در بقیه نقاط بدن مشکل ساز باشند ، برای نمونه، بروز اندوکاردیت عفونی و یا باکتریمی در میزبان مبتلاء به گرانولوسیتوپنی. مثال هایی که در ارتباط با این باکتری ها وجود دارد، گونه های کاپنوسیتوفاگا و روتیا دنتوکاریوزا هستند. گونه های کاپنوسیتوفاگا، بی هوازی های فوزیفرم ، گرم منفی با حرکت لغزشی، اما گونه های روتیا ، باسیل های هوازی و پلی مورف گرم مثبت هستند. این باکتری ها هر دو احتمالاً در ایجاد بیماری دندان (همراه با تخریب بارز استخوانی) مشارکت دارند. در بیماران نقص ایمنی که کمبود گرانولوسیت دارند ، باکتری های فوق می توانند عامل بروز ضایعات فرصت طلب شدید در بقیه اندام های بدن باشند.

فلور طبیعی سیستم گوارش

در هنگام تولد، روده استریل است اما به زودی ارگانیسم ها همراه با غذا وارد می شوند. در کودکانی که از شیر مادر تغذیه می کنند ، روده حاوی تعداد زیادی استرپتوکوک های مولد اسید لاکتیک و لاکتوباسیل ها است . این ارگانیسم های هوازی و بی هوازی گرم مثبت غیر متحرک(برای نمونه، گونه های بیفیدوباکتریوم) از کربوئیدرات ها، اسید تولید کرده و در برابر PH =۵.۵ مقاوم هستند. در بچه هایی که از شیر خشک استفاده می کنند، فلور میکروبی متنوع تری در روده به وجود می آید که در آن لاکتوباسیل ها کمتر می باشند. همزمان با تغییر عادات غذایی و انتخاب الگوی رژیم غذایی، فلورمیکروبی روده افراد بالغ، تغییر می یابد. رژ م غذایی، تاثیر به سزایی بر روی محتوای فلور میکروبی روده و مدفوع دارد. در بخش مراقبت های ویژه ، روده نوزاد توسط باکتری های خانواده انتروباکتریاسه برای نمونه ، کلبسیلا ، سیتروباکتر و انتروباکتر لانه گزینی می شود.

در یک شخص بالغ طبیعی، میکروارگانیسم هایی در مری وجود دارند که همراه بزاق و غذا، وارد شده اند. اسیدیته معده، تعداد میکروارگانیسم ها را در حداقل خود ($۱۰^{۵}$–$۱۰^{۳}$ در هر گرم مدفوع) نگاه می دارد. استثناء در این مورد در زمانی است که انسداد در ناحیه پیلور معده موجب بروز زمینه مناسبی برای رشد کوکسیها و باسیل های گرم مثبت می شود. PH اسیدی معده، تاثیر محافظت کننده بارزی علیه عفونت با بعضی از بیماریزاهای روده ای از قبیل وبا دارد. تجویز سایمیتیدین در درمان زخم معده ، موجب افزایش قابل توجه فلور میکروبی معده از جمله باکتری هایی که به طور معمول در مدفوع حضور دارند، می شود. همراه با قلیائی شدن PH در محتویات روده، به تدریج فلورمیکروبی مقیم افزایش می یابد. در دئودنوم یک شخص بالغ ، در حد $۱۰^{۶}$–$۱۰^{۳}$ باکتری در هر گرم مدفوع، در ژژنوم و ایلئوم در حدود $۱۰^{۸}$–$۱۰^{۵}$ باکتری در هر گرم مدفوع و در سکوم و کولون عرضی در حدود $۱۰^{۱۰}$–$۱۰^{۸}$ باکتری در هر گرم مدفوع وجود دارد. در بخش های فوقانی روده، لاکتوباسیل ها و انتروکوک ها غالبند اما در ایلئوم انتهایی و سکوم، فلورمیکروبی مدفوعی دیده می‌شود. در کولون سیگموئید و رکتوم در حدود $۱۰^{۱۱}$ باکتری در هرگرم مدفوع وجود دارد که در حدود ۳۰–۱۰٪ از توده مدفوع را تشکیل می‌دهد. تعداد بی هوازی ها در حدود ۱۰۰۰ برابر بیشتر از تعداد ارگانیسم های بی هوازی اختیاری است. در اسهال، باکتری ها ممکن است به طور قابل توجهی کاهش یابد اما در انسداد و توقف حرکت روده ، این مقدار افزایش می یابد .

در روده بزرگ یک فرد سالم ، ۹۹–۹۶٪ از فلورباکتری های مقیم را بی هوازی ها، گونه های باکتریوئید به ویژه باکتریوئیدفراژیلیس، گونه های فوزوباکتریوم، لاکتوباسیل های بی هوازی از قبیل بیفیدوباکتریوم ها ، کلستریدیوم ها (کلستریدیوم پرفرنژنس، $۱۰^{۵}$–$۱۰^{۳}$ در هرگرم) و کوکسی های گرم مثبت بی هوازی (گونه‌های پپتواسترپتوکوک) تشکیل می دهند. فقط در حدود ۴–۱٪ از فلور باکتری های مقیم روده بزرگ را هوازی‌های اختیاری (باکتری‌های کولیفرم گرم منفی، انتروکوک ها و تعداد کمی از باکتری هایی از قبیل پروتئوس، پسودوموناس، لاکتوباسیل ها، کاندیدا و بقیه ارگانیسم ها) تشکیل می دهند. بیش از ۱۰۰ نوع از ارگانیسم ها همواره در فلور طبیعی مدفوع وجود دارند. جراحت‌های خفیف (از قبیل سیگموئیدوسکوپی، باریوم انما) ممکن است ۱۰٪ از موارد باکتریمی موقت را القاء کنند.

باکتری های روده در سنتز ویتامین K، تبدیل پیگمان های صفراوی و اسیدهای صفراوی، اهمیت دارند. علاوه بر این در جذب مواد غذایی و محصولات متابولیک شرکت داشته واثرات آنتاگونیسم با بیماریزاهای میکروبی دارند. فلورمیکروبی روده، آمونیاک و دیگر محصولات متابولیک را تولید می کنند که از مخاط روده جذب می شوند و می توانند در بروز کمای کبدی شرکت کنند. از میان باکتریهای کولیفرم هوازی فقط تعدادی اندکی از سروتیپ ها برای مدت های طولانی در روده بزرگ حضور دارند و اغلب سروتیپ های اشریشیا کلی در مدت زمان کوتاهی در حدود چند روز دیده می شوند.

در انسان، مصرف خوراکی دارو های ضدمیکروبی می تواند فلورمیکروبی حساس به داروی مدفوع را به طور موقتی سرکوب می کند. از طرف دیگر، مترونیدازول، بی هوازی ها را سرکوب می کند. در هنگام جراحی روده با مصرف آنتی بیوتیک،تعداد

باکتریها بشدت کاهش می یابد اما به زودی تعداد ارگانیسم های فلورمیکروبی مدفوع تا سر رسیدن به مقدار طبیعی و حتی بالاتر افزایش می یابد. به ویژه انواعی از ارگانیسم ها که مقاومت نسبی در برابر داروها دارند، میکروارگانیسم های حساس به دارو جای خود را به انواع مقاوم در برابردارو میدهند. انواع مقاوم به ویژه استافیلوکوک ها، انتروباکتر، انتروکوک ها، پروتئوس، پسودوموناس، کلستریدیوم دیفیسیل و مخمرها خواهند بود.
خوردن مقادیر زیاد لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس ممکن است باعث استقرار موقت این ارگانیسم در روده شده و به طور همزمان بعضی ازباکتریهای روده سرکوب می شوند. فلور بی هوازی روده بزرگ از قبیل باکترویوئیدس فراژیلیس ، کلستریدیوم و پپتواستروپتوکوک ها نقش اصلی در تشکیل آبسه بعد از سوراخ شدگی روده را برعهده دارند. پروتلا بیویا و پروتلا دیسینس درآبسه های لگنی که از اندام های تناسلی زنان منشاء می گیرد اهمیت دارند، مانند باکتریوئید فراژیلیس، این گونه مقاوم در برابر پنی سیلین می باشند لذا باید داروی دیگری مورد استفاده قرار گیرد.

فلور طبیعی پیشابراه

در هر دو جنس ، در پیشابراه قدامی ، تعداد اندکی از همان ارگانیسم هایی یافت می شود که در پوست و پرینه وجود دارند. این ارگانیسم ها به تعداد ml/ $۱۰^۴$-$۱۰^۲$ از ادرار طبیعی یافت می شوند.

فلور طبیعی در واژن

بلافاصله پس از تولد، لاکتوباسیل های هوازی در واژن ظاهر شده و تا زمانی که PH ، اسیدی باشد (چندین هفته) باقی می مانند . در هنگامی که PH واژن، خنثی می شود (چند هفته بعد از تولد تا زمان بلوغ)، یک فلور مخلوط از کوکسی ها و باسیل ها آشکار می گردد. در هنگام بلوغ، لاکتوباسیل های هوازی و بی هوازی مجدداً به تعداد زیادی ظاهر شده و از راه تولید اسید از کربوهیدرات ها، به ویژه گلیکوژن، در نگهداری PH اسیدی شرکت می کنند. این خصوصیت، یک مکانیسم مهم در پیشگیری از استقرار میکروارگانیسم های زیان آور در واژن است. اگر لاکتوباسیل ها در هنگام تجویز داروهای ضدمیکروبی سرکوب شوند، مخمرها و یا انواعی از باکتری ها افزایش یافته و سبب تحریک و آماس می شوند. در دوران یائسگی، لاکتوباسیل ها مجدداً از نظر تعداد، کاهش یافته و فلور مخلوط میکروبی باز می گردد. فلور طبیعی واژن، شامل استرپتوکوک های گروه B در ۲۵٪ از خانم ها در سنین باروری است. در جریان فرآیند تولد، یک کودک می تواند استرپتوکوک های بتا همولیتیک، استرپتوکوک های بی هوازی (پپتواسترپتوکوک ها)، گونه های پروتلا، کلستریدیوم ها، گاردنرلا واژینالیس، اوره آپلاسما اوره آلیتیکوم و گاهی گونه های لیستریا و یا گونه های موبیلونکوس را دریافت نماید. ترشحات موکوسی دهانه رحم، فعالیت ضد باکتریایی داشته و حاوی لیزوزیم هستند. در بعضی از زنان در درون مجرای واژن ، فلورمیکروبی بسیار غنی شبیه به فلورمیکروبی ناحیه اطراف مقعد و پرینه وجود دارد این ویژگی ممکن است فاکتور مستعد کننده عفونت های تکراری سیستم ادراری باشد. ارگانیسم های واژن (از قبیل استرپتوکوک های گروه B) ممکن است نوزاد را در هنگام زایمان آلوده کنند.

فلور طبیعی در ملتحمه چشم

مهمترین ارگانیسم هایی که در ملتحمه چشم وجود دارند دیفتروئیدها، استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس واسترپتوکوک های غیر همولیتیک هستند. نیسریا و باسیل های گرم منفی از قبیل هموفیلوس (و گونه های موراکسلا) نیز به فراوانی دیده می شوند. فلور میکروبی ملتحمه چشم با جریان اشک که حاوی ماده ضدباکتریایی لیزوزیم است، شستشو و کنترل می شود.

1-Jawetz 2013 Medical Microbio0logy Jawetz ,Melnick,Adelberg.'s 26 edition

2-Medical Microbiology ,Murray Rosental Pfaller 7edition 2013